Histologia Básica

Texto e Atlas

12ª edição

Junqueira & Carneiro

Junqueira & Carneiro

Histologia Básica

Texto & Atlas

Décima segunda edição

gen
Grupo
Editorial
Nacional

Histologia Básica

Texto & Atlas

Décima segunda edição

L. C. Junqueira

Professor Catedrático de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Emérito da Universidade de São Paulo. Membro da Academia Brasileira de Ciências e da Academia de Ciências do Estado de São Paulo. Research Associate, University of Chicago (1949). Member of the International Committee in Biochemistry of Cancer from the International Union Against Cancer (1960-1965). Scientific Adviser of Ciba Foundation (1967-1985). Honorary Research Associate, Harvard University (1968). Honorary Member of the American Association of Anatomists (1983). Comendador da Ordem Nacional do Mérito Científico (1995). Emeritus Member of the American Society for Cell Biology (1998). Membro Honorário da Sociedade Brasileira de Biologia Celular (1999).

José Carneiro

Professor Emérito, Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo. Formerly Research Associate, Department of Anatomy, McGill University, Montreal, Canadá. Formerly Visiting Associate Professor, Department of Anatomy, Medical School, University of Virginia, Charlottesville, Virginia.

Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040
Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896
www.editoraguanabara.com.br | www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br

- Capa: Editora Guanabara Koogan
Projeto gráfico: Editora Guanabara Koogan

Editoração eletrônica: Anthares

- Ficha catalográfica

J94h

Junqueira, Luiz Carlos Uchoa, 1920-2006
Histologia básica / L.C.Junqueira e José Carneiro. - [12. ed]. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2013.
il.

ISBN 978-85-277-2311-4

1. Histologia. I. Carneiro, José. II. Título.

13-02269 CDD: 611.018
CDU: 611.018

Colaboradores

Paulo Alexandre Abrahamsohn
Professor Titular (aposentado), Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento, Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo.
(Capítulos 1, *Métodos de Estudo em Histologia*, 4, *Tecido Epitelial*, 20, *Glândulas Endócrinas*, 21, *Aparelho Reprodutor Masculino*, e 22, *Aparelho Reprodutor Feminino*.)

Telma Maria Tenório Zorn
Professora Titular, Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento, Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo.
(Capítulos 5, *Tecido Conjuntivo*, e 11, *Sistema Circulatório*.)

Marinilce Fagundes dos Santos
Professora Titular, Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento, Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo.
(Capítulos 12, *Células do Sangue*, e 13, *Hemocitopoese*.)

Patrícia Gama
Professora Associada, Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento, Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo.
(Capítulos 15, *Trato Digestivo*, e 16, *Órgãos Associados ao Trato Digestivo*.)

Material Suplementar

Este livro conta com o seguinte material suplementar:

- Questões de autoavaliação (acesso livre para leitores e docentes cadastrados). Este recurso estará disponível a partir de setembro de 2013
- Testes interativos com imagens do livro (acesso livre para leitores e docentes cadastrados). Este recurso estará disponível a partir de novembro de 2013
- Ilustrações da obra (desenhos e lâminas) em formato de apresentação (restrito a docentes cadastrados)

O acesso ao material suplementar é gratuito mediante cadastro em: http://gen-io.grupogen.com.br e emprego do código existente na etiqueta colada na primeira capa interna deste livro.

GEN-IO (GEN | Informação Online) é o repositório de material suplementar e de serviços relacionados com livros publicados pelo GEN | Grupo Editorial Nacional, o maior conglomerado brasileiro de editoras do ramo científico-técnico-profissional, composto por Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária.
Os materiais suplementares ficam disponíveis para acesso durante a vigência das edições atuais dos livros a que eles correspondem.

Agradecimentos

Agradecemos à Editora Guanabara – em especial a Juliana Affonso, editora, e a Maria Fernanda Dionysio, revisora – pela atenção e pelo aprimoramento dedicado a esta nova edição do *Histologia Básica*.

Agradecemos também aos professores que leram e ofereceram sugestões para aprimorar algumas partes deste livro: Edna T. Kimura (glândula tireoide), Nancy Amaral Rebouças (hibridização *in situ*), Sirlei Daffre (separação de proteínas) e Wolfgang G. W. Zorn (vasos sanguíneos).

Os autores

Prefácio

Para esta nova edição, todos os capítulos do *Histologia Básica* foram revistos e, quando necessário, atualizados com os resultados mais importantes das pesquisas recentes. Todavia, tivemos o cuidado de manter o livro em uma dimensão compatível com o tempo disponível dos estudantes, cujas grades curriculares estão, em geral, muito sobrecarregadas.

Um dos aspectos desta nova edição que mereceu mais cuidado foi o relativo às ilustrações. Praticamente todos os desenhos foram refeitos ou aprimorados para que mostrassem ainda melhor o conteúdo mencionado no texto.

As fotomicrografias também foram alvo de atenção especial. Diversas das lâminas apresentadas nas edições anteriores, embora de boa qualidade, foram obtidas com corantes pouco utilizados na rotina laboratorial. Por isso, as substituímos por fotomicrografias de lâminas coradas pela hematoxilina-eosina, que é a técnica de coloração geralmente encontrada nas coleções para o ensino da Histologia e da Histopatologia. Embora o diagnóstico das células e dos tecidos deva ser feito pela estrutura das células e dos tecidos – e não pelas cores –, na prática a observação e o diagnóstico tornam-se mais fáceis pela familiaridade do observador em relação às cores vistas ao microscópio.

Destaca-se ainda, entre as principais novidades deste novo *Histologia Básica*, a inclusão de dois tipos de boxes: *Para saber mais* e *Histologia aplicada*. O primeiro destina-se aos leitores que desejam ir um pouco além daquilo que os currículos requerem como básico e fundamental para um bom curso de Histologia. Já os boxes *Histologia aplicada* não são exatamente inéditos, mas um aprimoramento dos antigos quadros *Aplicação médica*. A mudança do título se deve ao fato de esta obra destinar-se a todos os cursos da área da saúde, e não apenas ao de Medicina. Entretanto, a questão não envolve apenas uma alteração terminológica, mas também de conteúdo, que foi ampliado e diversificado.

José Carneiro

Sumário

Sumário Expandido

Junqueira & Carneiro

Histologia Básica

Texto & Atlas

Décima segunda edição

1 Métodos de Estudo em Histologia

▸ Introdução

Histologia é o estudo das células e dos tecidos do corpo e de como essas estruturas se organizam para constituir os órgãos. Em razão das pequenas dimensões das células, seu estudo é realizado com auxílio de microscópios. Neste capítulo esses instrumentos serão apresentados, e algumas maneiras usadas para preparar as células, os tecidos e órgãos para análise microscópica serão abordadas. Além disso, serão descritas algumas das metodologias mais utilizadas para investigar a função e o metabolismo dessas estruturas.

▸ Preparação de espécimes para exame microscópico

A pequena dimensão das células e dos componentes da matriz extracelular (MEC) contida entre as células faz com que a histologia dependa do uso de microscópios. Pesquisas em química, fisiologia, imunologia e patologia são fundamentais para um conhecimento adequado da biologia das células, dos tecidos e órgãos e de como seus vários componentes interagem na saúde e na doença. Conhecer as ferramentas e os métodos de investigação também é essencial para a compreensão adequada da estrutura e do funcionamento das células, dos tecidos e órgãos.

O procedimento mais usado no estudo de tecidos ao microscópio de luz consiste na preparação de cortes histológicos. No **microscópio de luz** (também chamado de **microscópio óptico** ou **fotônico**) a imagem se forma a partir dos raios luminosos de um feixe de luz que atravessou uma estrutura. Células vivas, camadas muito delgadas de células ou de tecidos, membranas transparentes de animais vivos (p. ex., o mesentério, a cauda de um girino, a parede de uma bolsa existente na bochecha de hamsters) podem ser observadas diretamente ao microscópio. Dessa maneira, é possível estudar essas estruturas por longos períodos sob diferentes condições fisiológicas ou experimentais. Em contrapartida, na maioria dos casos os tecidos e órgãos são espessos e não possibilitam a passagem adequada da luz para a formação de uma imagem. Por essa razão, antes de serem examinados ao microscópio eles devem ser fatiados em secções ou **cortes histológicos** muito delgados que são colocados sobre lâminas de vidro. Os cortes são obtidos por meio de instrumentos de grande precisão chamados **micrótomos**, mas antes os tecidos e órgãos necessitam passar por uma série de tratamentos que serão descritos a seguir.

▪ Fixação

Logo após sua remoção do corpo, células ou fragmentos de tecidos e órgãos devem ser submetidos a um processo chamado **fixação**, que tem várias finalidades: evitar a digestão dos tecidos por enzimas existentes nas próprias células (autólise) ou em bactérias; endurecer os fragmentos; preservar em grande parte a estrutura e a composição molecular dos tecidos. A fixação pode ser feita por métodos químicos ou, menos frequentemente, por métodos físicos (ver mais adiante). Na fixação química os tecidos são imersos em soluções de agentes desnaturantes ou de agentes que estabilizam as moléculas ao formar pontes com moléculas adjacentes. Essas soluções são chamadas de **fixadores**. Como demora algum tempo para que o fixador se difunda de maneira rápida e completa pelo interior dos fragmentos, um grande fragmento deve ser cortado em outros menores antes de ser imerso no fixador. Dessa maneira, torna-se mais fácil a penetração do fixador no fragmento e garante-se melhor preservação da sua estrutura. De modo alternativo, pode ser utilizada a perfusão intravascular do fixador, o qual, então, alcança o interior dos tecidos rapidamente pelos vasos sanguíneos, resultando em uma fixação melhor.

Um dos fixadores mais usados para microscopia de luz é uma solução de formaldeído a 4%; outro fixador bastante utilizado é o glutaraldeído. Em virtude da alta resolução oferecida pelo microscópio eletrônico, é necessário um cuidado muito maior na fixação para mais bem preservar detalhes da ultraestrutura das células e da matriz. Para essa finalidade uma fixação dupla, usando uma solução de glutaraldeído tamponado, seguida por uma segunda fixação em tetróxido de ósmio, que preserva e fornece contraste aos lipídios e proteínas, tornou-se o procedimento padrão para estudos ultraestruturais.

Para saber mais

Química da fixação histológica

A fixação química é um processo complexo e não muito bem elucidado. Formaldeído e glutaraldeído são conhecidos por reagir com os grupos amina (NH_2) das proteínas. No caso do glutaraldeído, a sua ação fixadora é reforçada pelo fato de ser um dialdeído que promove a formação mais eficiente de ligações cruzadas entre proteínas das células e da matriz extracelular.

▪ Inclusão

Para obter secções delgadas com o micrótomo os fragmentos de tecidos e órgãos devem, após a fixação, ser infiltrados com substâncias que lhes proporcionem uma consistência rígida. As substâncias mais utilizadas para esse fim são a parafina e algumas resinas de plástico. A parafina é habitualmente utilizada para microscopia de luz, e as resinas, para microscopia de luz e eletrônica.

O processo de impregnar os tecidos com parafina é chamado **inclusão** ou **embebição em parafina** e geralmente é precedido por duas etapas: **desidratação** e **clareamento**. A água contida nos tecidos é inicialmente extraída pela passagem dos fragmentos por diversos banhos de soluções de concentrações crescentes de etanol (normalmente desde etanol 70% em água até etanol 100%). Após a desidratação, o etanol dos fragmentos deve ser substituído por uma substância intermediária (geralmente um solvente orgânico) que é miscível tanto em etanol como no meio que foi escolhido para inclusão (parafina ou resina). Para a inclu-

Figura 1.1 Micrótomo para cortar tecidos incluídos em parafina ou resina. Acionando-se a manivela (à direita da figura), o bloco contendo o fragmento de tecido sobe e desce. Após cada volta da manivela, o bloco avança uma distância definida (geralmente 1 a 10 μm) e, ao passar pela navalha, deixa uma fatia do tecido. (Cortesia de Microm.)

são em parafina, as substâncias intermediárias mais comumente usadas são o xilol e o toluol. Quando os fragmentos de tecidos são embebidos no solvente orgânico, eles ficam transparentes ou translúcidos. Em seguida, são colocados em parafina derretida (56 a 60°C). O calor causa a evaporação do solvente orgânico, e os espaços existentes dentro dos tecidos tornam-se preenchidos com parafina. Depois de os fragmentos serem retirados da estufa, a parafina solidifica e eles se tornam rígidos. Os blocos de parafina que contêm os tecidos são então levados a um micrótomo (Figura 1.1), onde são seccionados por uma lâmina de aço ou de vidro, de modo a fornecer cortes de 1 a 10 micrômetros de espessura. Lembre-se de que: um micrômetro (1 μm) = 0,001 mm = 10^{-6} m; um nanômetro (1 nm) = 0,001 μm = 10^{-6} mm = 10^{-9} m. Após serem seccionados, os cortes são colocados para flutuar sobre uma superfície de água aquecida e, depois, sobre lâminas de vidro, onde aderem e serão, em seguida, corados.

Fixação física por congelação

Um modo completamente diferente de preparar secções de tecidos ocorre após submeter os tecidos a um congelamento rápido; dessa maneira, os tecidos são fixados por congelação, um método físico de fixação, tornando-se rígidos e, assim, prontos para serem seccionados. Um micrótomo para tecidos congelados – o **criostato** ou **criomicrótomo** – foi desenvolvido para a produção de cortes de tecidos congelados. Uma vez que esse método possibilita a preparação rápida de cortes sem passar pelo longo procedimento de desidratação e inclusão descrito anteriormente, ele é habitualmente utilizado em hospitais para que seja possível analisar, em poucos minutos, espécimes obtidos durante procedimentos cirúrgicos. São os assim chamados "cortes por congelação". Congelar tecidos é também muito útil para o estudo histoquímico de enzimas e de outras proteínas em cortes histológicos; isso porque o congelamento, ao contrário da fixação química, não inativa a maioria das enzimas e mantém muitas proteínas em suas conformações naturais e em seus locais originais. Quando se deseja estudar lipídios contidos nos tecidos, aconselha-se o uso de secções congeladas, já que a imersão de tecidos em solventes como xilol dissolve essas substâncias.

Coloração

Para ser estudada ao microscópio, a maioria dos cortes histológicos deve ser corada, porque, com poucas exceções, os tecidos são incolores. Com essa finalidade foram desenvolvidos métodos de coloração que tornam evidentes os vários componentes dos tecidos, das células e da MEC. A seletividade com que os corantes coram os componentes dos tecidos pode ser maior ou menor. Muitos corantes se comportam como substâncias de caráter ácido ou básico e tendem a formar ligações eletrostáticas (salinas) com componentes ionizados dos tecidos. Os componentes dos tecidos que se coram bem com corantes básicos são chamados de **basófilos**, e os que têm grande afinidade por corantes ácidos, de **acidófilos**.

O azul de toluidina e o azul de metileno são exemplos de corantes básicos. Outros corantes, como a hematoxilina, comportam-se como corantes básicos e se ligam às estruturas basófilas das células e dos tecidos. Os principais componentes dos tecidos que reagem com corantes básicos o fazem por conter ácidos na sua composição – ácidos nucleicos, glicosaminoglicanos e glicoproteínas ácidas. Por outro lado, corantes ácidos (tais como orange G, eosina, fucsina ácida) coram principalmente os componentes acidófilos dos tecidos, como, por exemplo mitocôndrias, grânulos de secreção, proteínas citoplasmáticas e colágeno.

Dentre todos os corantes, a combinação de hematoxilina e eosina (HE) é a mais comumente utilizada. A hematoxilina cora em azul ou violeta o núcleo das células e outras estruturas ácidas (tais como porções do citoplasma ricas em RNA e a matriz extracelular da cartilagem hialina). A eosina, por outro lado, cora o citoplasma e o colágeno em cor-de-rosa. Muitos outros corantes são usados além da HE, como os tricrômicos (p. ex., os corantes de Mallory e de Masson). Os tricrômicos, além de mostrarem muito bem o núcleo e o citoplasma, ajudam a diferenciar colágeno de músculo liso. Uma técnica especialmente boa

para observar e diferenciar colágeno é o uso do corante picrosirius associado a luz polarizada. Embora a maioria dos corantes seja útil para visualizar os vários componentes dos tecidos, eles normalmente oferecem pouquíssima informação sobre a natureza química dos componentes dos tecidos.

Em muitos procedimentos (ver *Imunocitoquímica*) os resultados de uma reação são evidenciados por um precipitado ou por um corante fluorescente, mas as células e os seus limites não são visíveis. Nesse caso é usado um **contracorante** – trata-se de um corante aplicado a um corte apenas para tornar possível a visualização das células ou dos núcleos. Outra maneira de evidenciar componentes de células e tecidos é a sua **impregnação por metais**, como prata e ouro, método muito usado para estudar tecido nervoso.

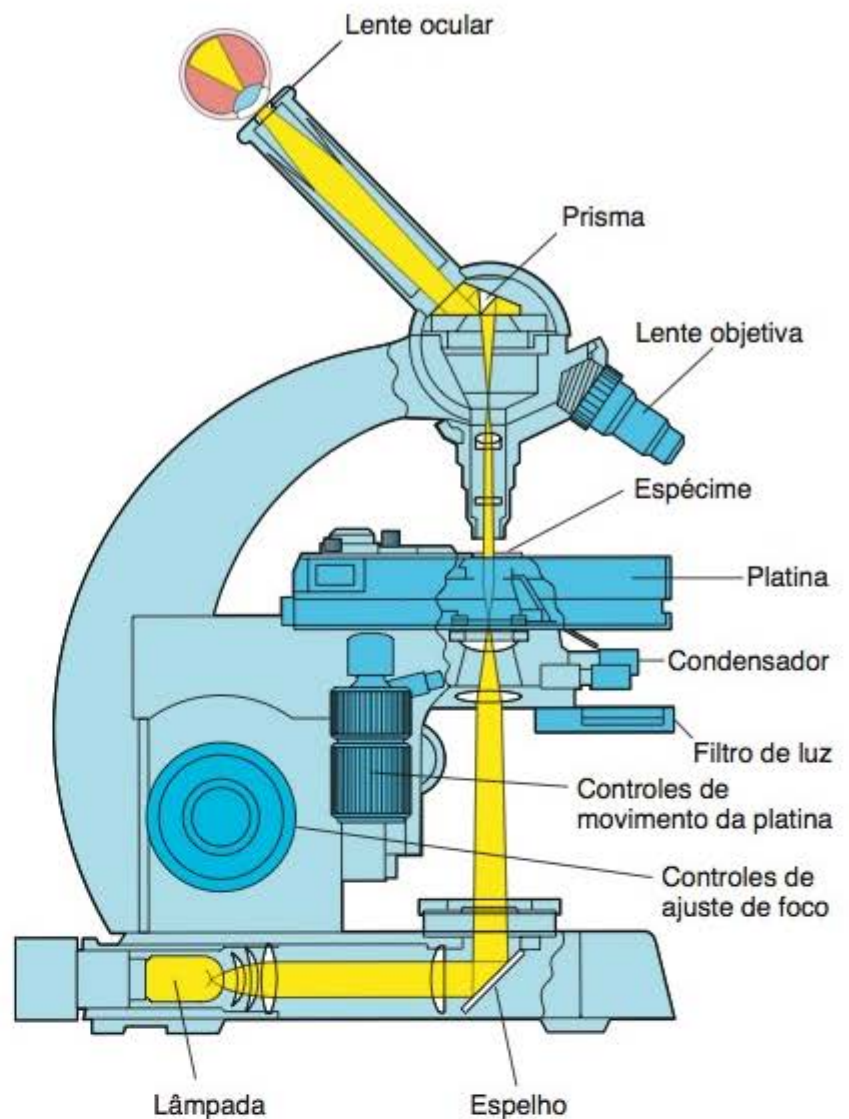
O procedimento inteiro, desde a fixação até a observação de um tecido em um microscópio de luz, pode demorar de 12 h a 2 dias, dependendo do tamanho do tecido, do fixador e do meio de inclusão utilizados.

Figura 1.2 Desenho esquemático de um microscópio de luz, que mostra seus componentes principais e o trajeto da luz desde a fonte luminosa até o olho do observador. (Cortesia de Carl Zeiss Co.)

▶ Microscopia de luz

Ao microscópio de luz (também chamado microscópio óptico), as preparações coradas são examinadas por iluminação que atravessa o espécime (transiluminação). O microscópio de luz é composto de partes mecânicas e ópticas (Figura 1.2). O componente óptico consiste em três sistemas de lentes: condensador, objetivas e oculares. O condensador concentra a luz de uma lâmpada e projeta um feixe luminoso sobre o espécime. A objetiva recebe a luz que atravessou o espécime e projeta uma imagem aumentada do espécime em direção à ocular, que novamente amplia a imagem e a projeta na retina, em uma tela, em uma câmera fotográfica ou em um detector eletrônico. No caso das imagens projetadas na retina, a ampliação total é calculada multiplicando-se o aumento da objetiva pelo aumento da ocular.

▪ Resolução

O que se deseja em um microscópio é uma imagem aumentada e com muitos detalhes. O fator mais crítico para a obtenção de uma imagem aumentada e com muitos detalhes é o parâmetro chamado **poder de resolução**. Este pode ser definido como a menor distância entre duas partículas ou entre duas linhas, distância essa que possibilita que elas sejam vistas como dois objetos separados. O poder de resolução máximo do microscópio de luz (também chamado de **resolução** ou **limite de resolução**) é de aproximadamente 0,2 μm; esta resolução torna possível a obtenção de boas imagens aumentadas até 1.000 a 1.500 vezes. Objetos menores ou mais delgados que 0,2 μm (como, por exemplo, a membrana da célula ou um filamento de actina) não podem ser distinguidos com esse instrumento. Da mesma maneira, dois objetos, como, por exemplo, duas mitocôndrias ou dois lisossomos, serão vistos como um só objeto se eles estiverem separados por menos de 0,2 μm. Portanto, o que determina a riqueza de detalhes da imagem é o limite de resolução de um sistema óptico, e não seu poder de aumento. O aumento só tem valor prático se for acompanhado de resolução. A resolução depende essencialmente da objetiva, pois a lente ocular apenas aumenta a imagem nela projetada pela objetiva.

A área de atuação da microscopia tem sido ampliada pelo uso de videocâmeras de alta sensibilidade e resolução que tornam possível a digitalização de imagens que podem ser usadas em computadores para análise quantitativa por meio de aplicativos de análise de imagem. Objetos que não são visíveis diretamente pela ocular podem ser visualizados por uma videocâmera. Esses sistemas também são úteis para estudar células vivas por períodos longos, porque usam luz de baixa intensidade e evitam o dano celular que pode resultar de uma iluminação intensa.

▶ Microscopia de contraste de fase e de contraste diferencial de interferência

Alguns sistemas ópticos possibilitam a observação de células e cortes não corados. Espécimes biológicos não corados são geralmente transparentes e difíceis de serem observados com detalhes, pois todas as partes do espécime têm quase a mesma densidade óptica. Em contrapartida, o **microscópio de contraste de fase** usa um sistema de lentes que produz

imagens visíveis de objetos quase transparentes (Figura 1.3A e 1.3B). Outra metodologia utilizada para observar células ou secções de tecidos não corados é a microscopia de contraste diferencial (microscopia de Nomarski), que produz uma imagem aparentemente tridimensional (Figura 1.3C). Estas imagens são sempre vistas em preto, branco e tons de cinza.

▶ Microscopia confocal

Infelizmente a imagem fornecida pelos microscópios não costuma ser composta de um único plano muito delgado do corte. Geralmente, há superposição de vários planos, os quais aparecem em foco simultaneamente, causando certo grau de deterioração da imagem. Para resolver esse problema foi desenvolvido o **microscópio confocal**, que torna possível focalizar um plano muito delgado do espécime.

Os fundamentos desse microscópio são:

- O espécime é iluminado por um feixe de luz muito estreito
- A imagem coletada do espécime deve passar por um orifício muito pequeno.

A consequência desse arranjo é que só a imagem originada do plano focalizado alcança o detector, enquanto as imagens de planos anteriores e posteriores são bloqueadas (Figura 1.4). A luz proveniente de fora do plano de foco é, em grande parte, eliminada, a definição do objeto focalizado torna-se melhor e a localização de componentes do espécime pode ser feita com muito mais precisão que ao microscópio de luz.

Por motivos práticos, o seguinte arranjo é utilizado em muitos microscópios confocais (ver Figura 1.5): (1) a iluminação é provida por uma fonte de *laser*; (2) como esta fornece um ponto de iluminação muito pequeno, o feixe deve ser varrido sobre o espécime para possibilitar a observação de uma área maior; (3) o componente do espécime que é de interesse deve ser marcado com uma molécula fluorescente (isso significa que uma secção rotineira não pode ser estudada); (4) a luz usada para formar uma imagem é aquela porção que é refletida pelo espécime; (5) a luz refletida é capturada por um detector, em que o sinal é amplificado eletronicamente para ser visto em um monitor.

Como somente um plano focal muito delgado é focalizado de cada vez (também chamado de secção óptica), é possível depois reunir os vários planos de um espécime e reconstruí-los em um objeto tridimensional. Para realizar todas essas funções, os microscópios confocais dependem de grande capacidade de computação.

▶ Microscopia de fluorescência

Quando algumas substâncias são irradiadas por luz de um determinado comprimento de onda, elas emitem luz com um comprimento de onda mais longo. Esse fenômeno é chamado **fluorescência**. Na microscopia de fluorescência

A

B

C

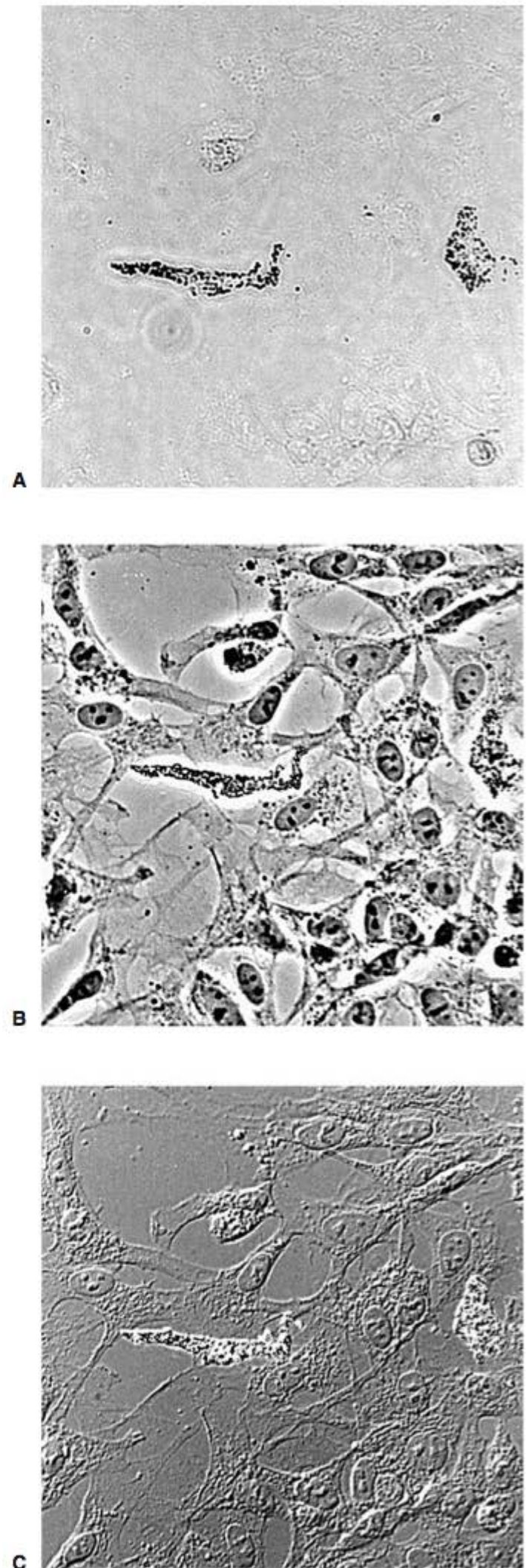



Figura 1.3 Células da crista neural foram cultivadas e examinadas por meio de três sistemas ópticos diferentes. O preparado não está corado e as mesmas células aparecem em todas as fotografias – use as duas células pigmentadas para orientar-se em cada imagem. **A.** Microscopia de luz convencional. **B.** Microscopia de contraste de fase. **C.** Microscopia de diferença interferencial de contraste segundo Nomarski. (**A**, **B** e **C**. Grande aumento. Cortesia de S. Rogers.)

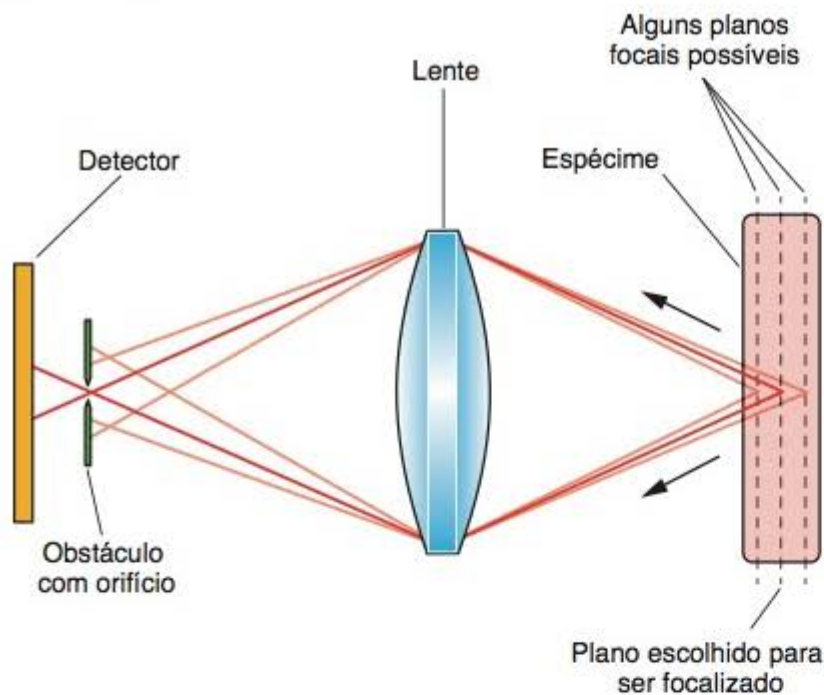



Figura 1.4 Princípio da microscopia confocal. Luz originada de um plano do corte cruza o pequeno orifício existente em um obstáculo e alcança um detector; no entanto, raios originados de outros planos são bloqueados pelo obstáculo. Dessa maneira, só um plano muito delgado do espécime é analisado de cada vez.

as secções são iluminadas por uma fonte de luz de mercúrio sob alta pressão. Filtros especiais permitem selecionar o comprimento de onda dos raios luminosos que alcançam o espécime e também dos raios que são emitidos pelo espécime. Desta maneira, as substâncias fluorescentes são observadas como objetos brilhantes e coloridos.

Substâncias fluorescentes que tenham afinidade por moléculas encontradas nas células ou na matriz extracelular podem ser usadas como corantes fluorescentes, como o alaranjado de acridina, que pode combinar-se com o DNA e o RNA. Quando observado em um microscópio de fluorescência, o complexo DNA-alaranjado de acridina emite fluorescência de cor verde-amarelada e o complexo RNA-alaranjado de acridina emite fluorescência vermelho-alaranjada. Assim, é possível identificar e localizar os dois tipos de ácidos nucleicos nas células por meio da microscopia de fluorescência (Figura 1.6).

Outra aplicação importante resulta da combinação química de substâncias fluorescentes (como o isotiocianato de fluoresceína – FITC) com moléculas que se ligam espe-

Figura 1.5 Esquema do funcionamento de um microscópio confocal. A iluminação de uma fonte de *laser* alcança o espécime e é refletida. Um espelho dirige a luz refletida a um obstáculo que tem um pequeno orifício. A luz proveniente de planos do espécime que estão à frente ou atrás do plano focalizado é bloqueada pelo obstáculo. O *laser* varre o espécime para que uma área maior do corte seja observada.

Figura 1.6 Fotomicrografia de células de rim de hamster em cultura, coradas com alaranjado de acridina. Em um microscópio de fluorescência, o DNA (no interior dos núcleos) emite luz amarela, enquanto o citoplasma rico em RNA aparece com cor avermelhada ou laranja. (Grande aumento. Cortesia de A. Geraldes e J.M.V. Costa.)

cificamente a componentes das células e dos tecidos, tornando possível assim a identificação desses componentes por meio da fluorescência que eles irão emitir (ver, mais adiante, seção *Detecção de moléculas em cortes histológicos por meio de interações moleculares de alta afinidade*).

▸ Microscopia eletrônica

As microscopias eletrônicas de transmissão e de varredura se baseiam na interação entre elétrons e componentes dos tecidos.

▪ Microscopia eletrônica de transmissão

O microscópio eletrônico de transmissão (Figura 1.7) é um sistema de produção de imagens que teoricamente possibilita altíssima resolução (0,1 nm). Na prática, porém, a resolução obtida pela maioria dos bons instrumentos se situa em torno de 3 nm, resolução que torna possível que espécimes ampliados até cerca de 400 mil vezes sejam vistos com detalhes. Infelizmente, este grande nível de ampliação só pode ser usado para analisar partículas ou moléculas isoladas, pois cortes delgados de células e tecidos podem ser observados com detalhes em aumentos de até cerca de 120 mil vezes.

Figura 1.7 Microscópio eletrônico de transmissão 906E. (Cortesia de Carl Zeiss.)

> **Para saber mais**
>
> **Funcionamento do microscópio eletrônico de transmissão**
>
> O funcionamento deste microscópio se baseia no seguinte princípio: elétrons podem ser desviados por campos eletromagnéticos de maneira semelhante ao desvio produzido na luz por lentes de vidro (refração). Elétrons são liberados pelo aquecimento de um delicado filamento metálico (chamado catodo, geralmente feito de tungstênio) em vácuo. Os elétrons libertados no catodo são submetidos a uma diferença de voltagem de 60 a 120 kV existente entre o catodo e o anodo, que é um prato metálico com um orifício no centro (Figura 1.8). Dessa maneira, os elétrons são atraídos pelo anodo e acelerados, alcançando altas velocidades. Após passarem pelo orifício do anodo, eles formam um feixe de elétrons que percorre o tubo do microscópio. No tubo, o feixe de elétrons passa pelo interior de bobinas elétricas que produzem um campo magnético e é desviado de maneira análoga ao que acontece com um feixe luminoso em lentes de vidro. Por essa razão, as bobinas dos microscópios eletrônicos são chamadas de lentes eletromagnéticas.

A configuração do microscópio eletrônico é muito semelhante à do microscópio de luz, embora geralmente o trajeto dos elétrons ocorra de cima para baixo (Figura 1.8). A primeira lente é uma condensadora que focaliza o feixe de elétrons no espécime. Ao atravessar o corte, alguns elétrons interagem com átomos do espécime e continuam seus trajetos em direção às outras lentes, enquanto outros elétrons simplesmente cruzam o corte sem interagir com ele. Dos elétrons que alcançam a lente objetiva, forma-se uma imagem aumentada do objeto, a qual é projetada nas outras lentes que, por sua vez, aumentam a imagem ainda mais. Como nossa retina não é sensível a elétrons, é necessário que os elétrons sejam captados por um detector para se observar uma imagem. Esse detector pode ser uma placa fluorescente, um negativo fotográfico ou uma câmera CCD. Como a imagem no microscópio eletrônico de transmissão é produzida pelo balanço da quantidade de elétrons que alcançaram o detector e elétrons que foram retidos no tubo do microscópio, a ima-

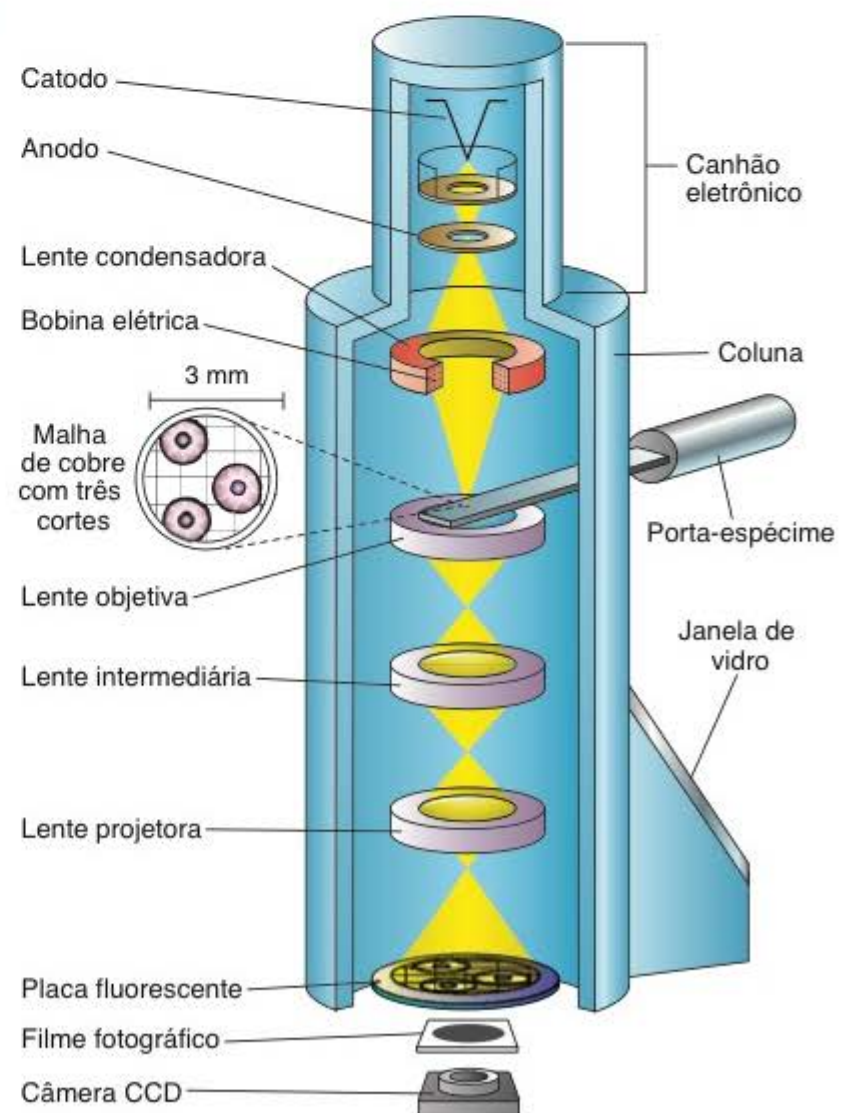



Figura 1.8 Desenho esquemático de um microscópio eletrônico de transmissão com seus principais componentes.

gem resultante é sempre em preto e branco. As áreas escuras de uma micrografia eletrônica costumam ser denominadas de **elétron-densas**, enquanto as áreas claras são chamadas de **elétron-lucentes** ou **elétron-transparentes**.

Para haver uma boa interação entre o espécime e os elétrons e para a formação de uma boa imagem, o microscópio eletrônico utiliza cortes muito mais delgados que os de microscopia de luz (40 a 90 nm de espessura). Para conseguir esses cortes, os tecidos são incluídos em resinas plásticas, como as do tipo epóxi. Os blocos de tecidos são seccionados com navalhas de vidro ou de diamante e os cortes são coletados sobre pequenas grades de metal (de cerca de 3 mm de diâmetro).

Microscopia eletrônica de varredura

A microscopia eletrônica de varredura fornece imagens pseudotridimensionais das superfícies de células, tecidos e órgãos. Nesse microscópio um feixe de elétrons de diâmetro muito pequeno é focalizado sobre o espécime, percorrendo sequencialmente (*i. e.*, varrendo) sua superfície. Ao contrário do microscópio eletrônico de transmissão, no microscópio de varredura os elétrons não atravessam o espécime (Figura 1.9). Os elétrons varrem uma delgada camada de metal previamente aplicada ao espécime e são refletidos pelos átomos do metal. Esses elétrons são capturados por um detector e transmitidos a amplificadores e outros componentes eletrônicos que geram um sinal, o qual resulta em uma imagem em preto e branco que pode ser observada em um monitor, gravada ou fotografada. As imagens são de fácil interpretação, pois os objetos parecem ser iluminados e apresentam locais sombreados, fornecendo uma ideia de três dimensões. Veja exemplos de imagens obtidas com esse tipo de microscopia nas Figuras 12.3, 12.4, 17.4, 19.6 e 21.11.

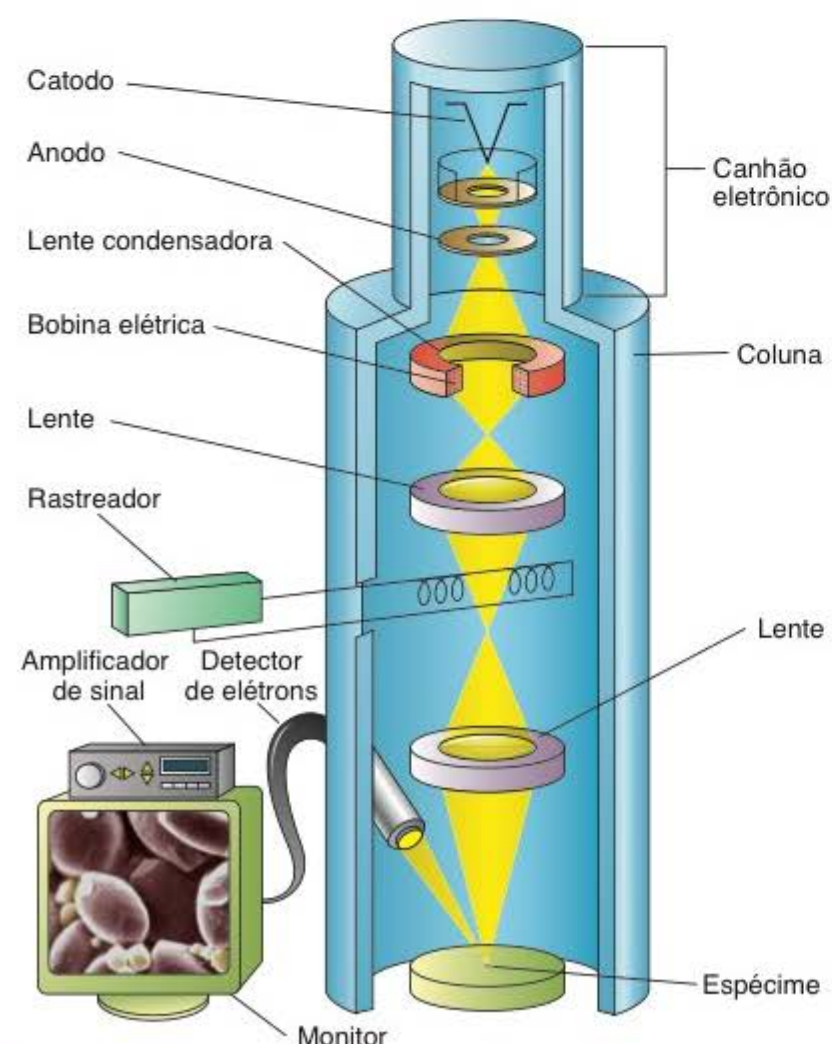



Figura 1.9 Desenho esquemático de um microscópio eletrônico de varredura com seus principais componentes.

Radioautografia em secções de tecidos

A radioautografia *in situ* possibilita o estudo funcional de processos biológicos em cortes de tecidos pelo uso de radioatividade, aproveitando a capacidade de alguns tipos de emissões radioativas sensibilizarem emulsões fotográficas. Cristais de brometo de prata que foram colocados previamente na emulsão fotográfica funcionam como detectores de radioatividade da mesma maneira como eles respondem à luz em um negativo fotográfico. A primeira etapa do método consiste em fornecer átomos ou moléculas radioativas às células. A escolha dessas substâncias depende da finalidade do estudo: aminoácidos radioativos, nucleotídios radioativos, açúcares radioativos etc. Essas moléculas são chamadas de precursores, porque podem ser usadas pelas células para sintetizar moléculas maiores, como proteínas, ácidos nucleicos, polissacarídios e glicoproteínas.

Para saber mais

Procedimento da radioautografia

Em um ambiente escuro, cortes dos tecidos a serem analisados são cobertos com uma emulsão fotográfica. Depois de um tempo adequado de exposição, as lâminas passam por uma revelação fotográfica e são depois examinadas ao microscópio. Os cristais da emulsão que foram atingidos por radiação originam pequenos grânulos pretos de prata metálica que indicam a existência de radioatividade no tecido. As estruturas do corte que contêm moléculas radioativas ficam, portanto, cobertas por esses grânulos. Esse procedimento pode ser realizado tanto em microscopia de luz como eletrônica (Figura 1.10).

Muitas informações podem ser obtidas pela localização de radioatividade em componentes de tecidos. Se o precursor fornecido tiver sido um aminoácido radioativo, é possível conhecer quais células de um tecido produzem mais e quais produzem menos proteínas, porque o número de grânulos de prata existentes sobre as células é proporcional à intensidade de síntese de proteína. Se for usado um precursor radioativo de DNA (como timidina radioativa), é possível determinar quais e que proporção de células de um tecido estão se preparando para dividir (Figura 1.11).

Cultura de células e tecidos

Células podem ser mantidas vivas e estudadas fora do corpo, o que é muito útil para se pesquisar o efeito isolado de moléculas naturais ou fármacos sobre um tipo de célula

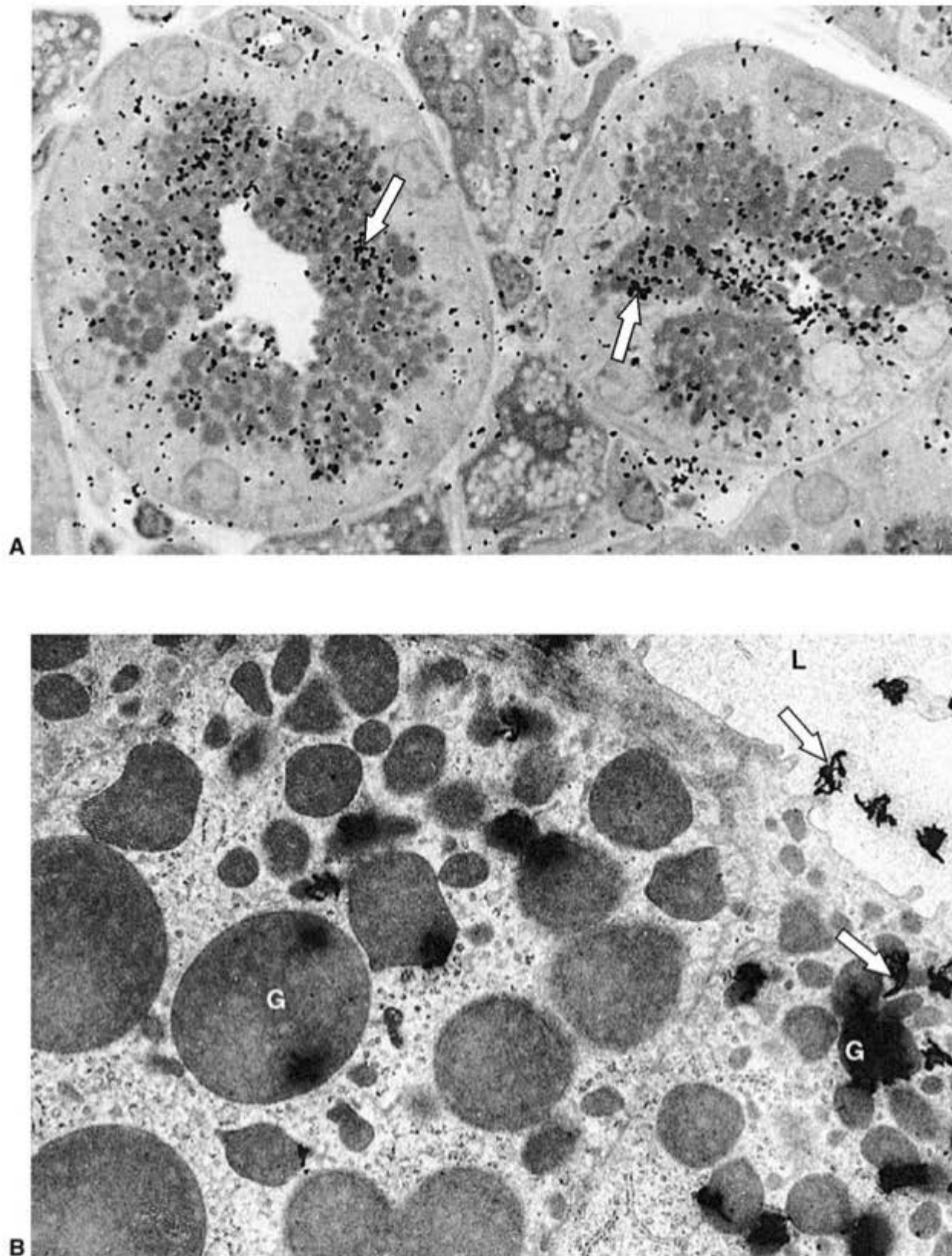



Figura 1.10 Radioautogramas de glândulas salivares submandibulares de um camundongo que foi injetado com 3H-fucose 8 h antes do sacrifício. **A.** Ao microscópio de luz, observam-se grãos negros de prata (*setas*), que indicam as regiões celulares que estão radioativas. A maior parte da radioatividade está localizada nos grânulos citoplasmáticos das células dos ductos glandulares. (Médio aumento.) **B.** Tecido preparado para observação em microscópio eletrônico de transmissão. Observe os grãos de prata que aparecem como estruturas enoveladas (*setas*) localizadas principalmente sobre os grânulos citoplasmáticos (G) e no lúmen (L) dos túbulos. (Grande aumento.) (**A** e **B.** Cortesia de T.G. Lima e A. Haddad.)

ou tecido. A cultura de células possibilita também a análise direta do comportamento de células vivas por meio de um microscópio, e, além disso, várias experiências que não podem ser realizadas em um animal vivo podem ser feitas *in vitro*.

Enquanto em um organismo complexo as células são banhadas pelo plasma sanguíneo que contém centenas de substâncias diferentes, quando cultivadas *in vitro* elas são cultivadas em soluções de composição conhecida (sais, aminoácidos, vitaminas) às quais são frequentemente adicionados componentes do soro. Para preparar culturas de um tecido ou órgão, as células devem ser inicialmente separadas mecanicamente ou por meio de tratamento enzimático. Uma vez isoladas, as células podem ser cultivadas em suspensão ou colocadas sobre uma placa de Petri ou sobre uma lamínula de vidro, superfícies sobre as quais as células aderem e crescem sob forma de uma única camada de células (Figura 1.12). Todos os procedimentos com células e tecidos vivos devem obviamente ser executados em área estéril, usando-se soluções e equipamento estéreis.

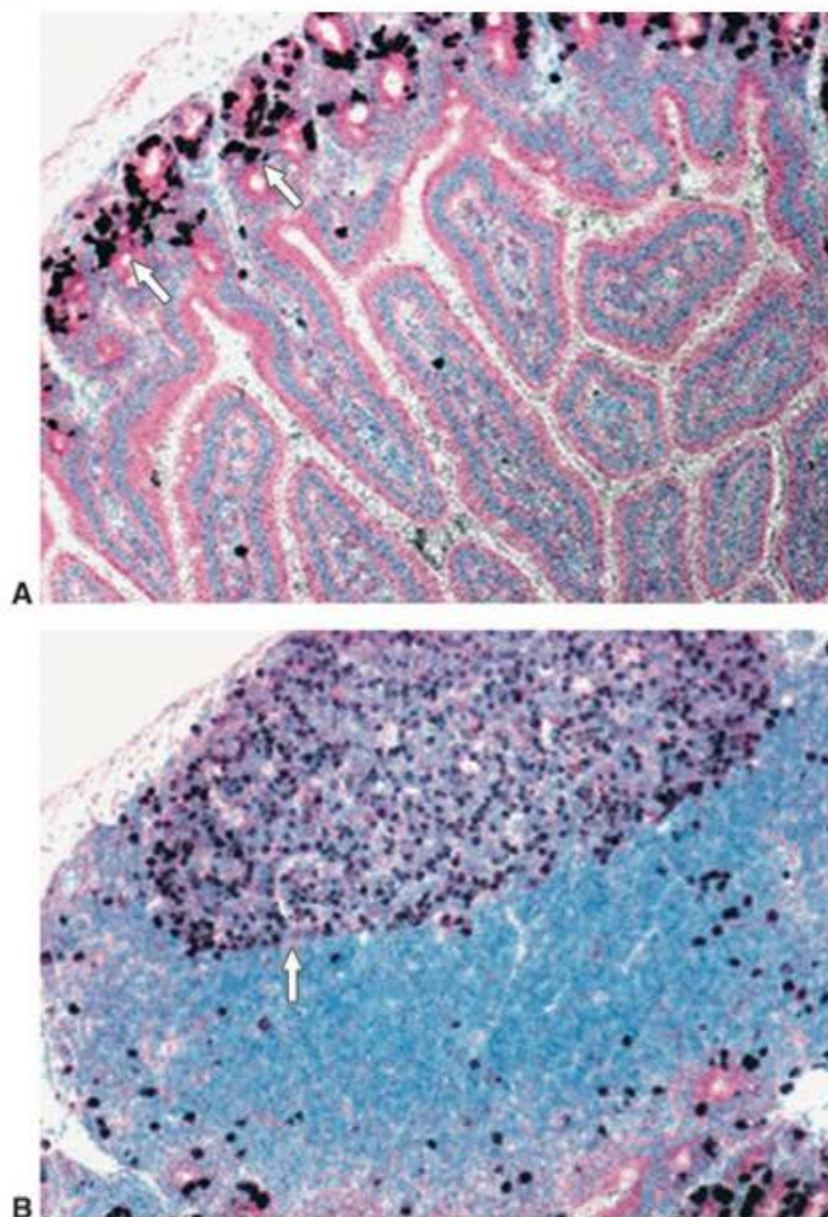



Figura 1.11 Radioautogramas de cortes de órgãos de um rato que foi injetado com 3H-timidina. Os radioautogramas foram expostos durante um tempo muito longo, e, por essa razão, os núcleos radioativos se tornaram fortemente marcados e aparecem cobertos por uma grande quantidade de grânulos escuros. **A.** Muitas células epiteliais estavam se dividindo na base das glândulas intestinais (*setas*), mas nenhuma no restante das vilosidades. **B.** Um corte de linfonodo mostra que a divisão de suas células ocorre principalmente nos centros germinativos desta estrutura (*seta*). (**A** e **B.** Cortesia de Telma M.T. Zorn, Mauricio Soto-Suazo, Cleusa M.R. Pellegrini e W.E. Stumpf.)

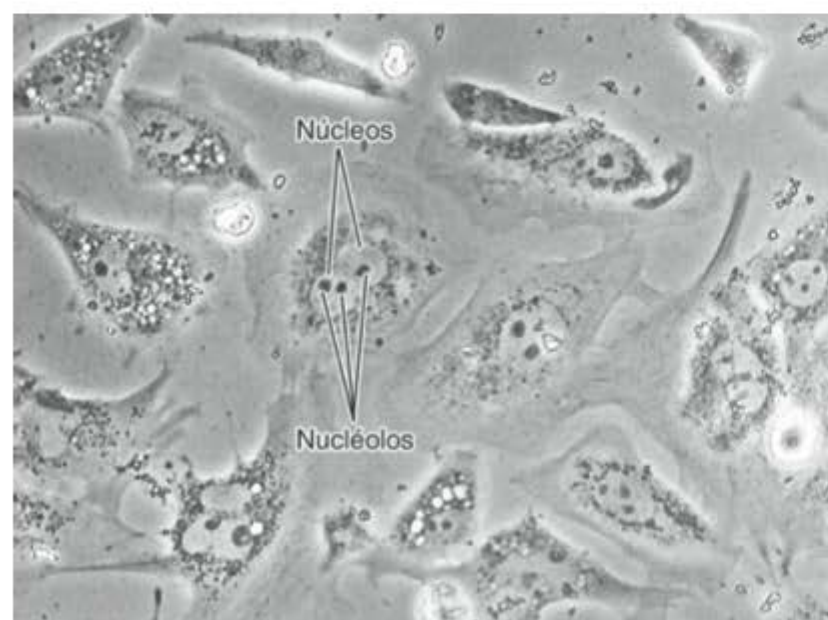



Figura 1.12 Fotomicrografia de células deciduais de camundongo cultivadas *in vitro* e observadas por microscopia de contraste de fase. Observam-se várias células de diferentes formas, algumas arredondadas outras alongadas. Seus núcleos são bem visíveis, e muitos contêm um ou dois nucléolos no seu interior. O citoplasma ao redor dos núcleos contém muitas organelas. (Médio aumento. Cortesia de Fabiano G. Costa.)

Para saber mais

Linhagens de células

Culturas feitas com células obtidas diretamente de animais são chamadas culturas primárias. A maioria das células obtidas de tecidos normais tem uma duração de vida finita, programada geneticamente. Muitos tipos de células originalmente isolados a partir de tecidos normais ou patológicos e mantidos *in vitro* constituem agora linhagens permanentes de células, as quais podem ser mantidas indefinidamente em cultura. Para tornar possível essa "imortalidade" de células normais, é necessário submetê-las a um processo chamado de transformação.

Histologia aplicada

A cultura de células tem sido extensamente usada para o estudo do metabolismo de células normais e cancerosas e para o desenvolvimento de novos fármacos. Esta técnica também é útil para o estudo de microrganismos que só crescem no interior de células, como os vírus, o *Mycoplasma* e alguns protozoários.

Em citogenética, a determinação do cariótipo (o número e a morfologia dos cromossomos de um indivíduo) pode ser realizada pelo cultivo de linfócitos do sangue ou de fibroblastos da pele. Examinando células durante a divisão mitótica, podem-se descobrir anomalias no número e na morfologia dos cromossomos, que podem ser correlacionadas com várias doenças genéticas. Além disso, a cultura de células é essencial para a aplicação de técnicas modernas de biologia molecular.

▸ Fracionamento celular

Organelas e outros componentes das células e tecidos podem ser purificados e isolados por meio de uma técnica chamada fracionamento celular. Trata-se de um processo físico pelo qual é usada força centrífuga para separar organelas e componentes celulares em função de seus coeficientes de sedimentação. O coeficiente de sedimentação de uma partícula depende de seu tamanho e de sua forma, bem como da densidade e viscosidade do meio em que está suspensa (Figura 1.13). A composição química e as funções das organelas e moléculas podem então ser estudadas *in vitro*. As frações obtidas por essas técnicas podem ser analisadas ao microscópio eletrônico para verificar sua pureza (Figura 1.14).

▸ Histoquímica e citoquímica

Os termos **histoquímica** e **citoquímica** são usados para indicar métodos que identificam e localizam substâncias em células e matriz extracelular, seja em cortes histológicos ou em células cultivadas. Há vários procedimentos para obter essas informações, a maioria baseada em reações químicas específicas ou em interações de alta afinidade entre moléculas. Esses métodos normalmente originam substâncias insolúveis coloridas (para microscopia de luz) ou elétron-densas (para microscopia eletrônica).

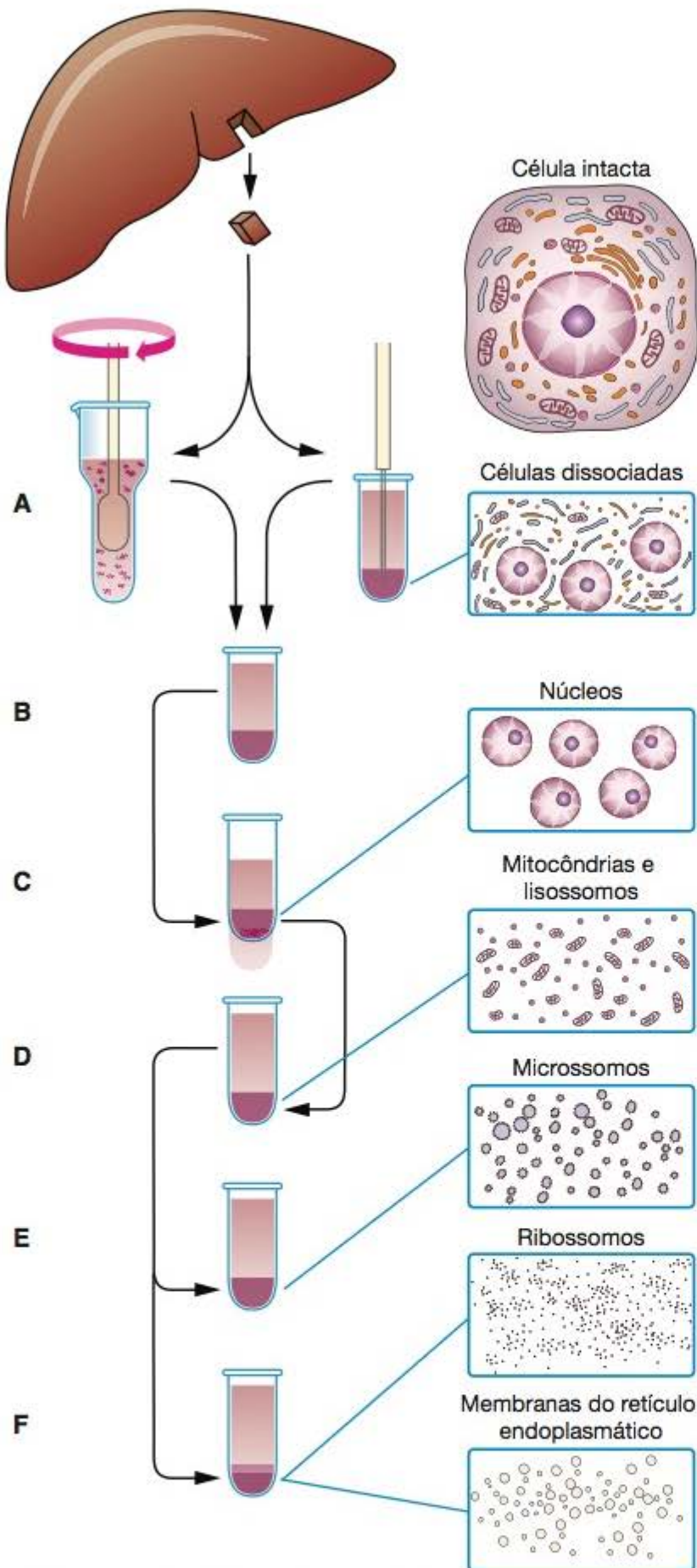



Figura 1.13 O fracionamento celular possibilita o isolamento de componentes da célula por meio de centrifugação diferencial. A coluna de desenhos *à direita* da figura mostra as organelas celulares obtidas ao fundo de cada tubo após cada centrifugação. A força centrífuga é expressa em unidades g, equivalentes à força da gravidade. **A.** Um fragmento de tecido é picado com uma navalha de barbear ou com tesoura e depois dissociado com um homogeneizador ou por ultrassom. **B.** O tecido dissociado permanece em repouso durante cerca de 20 min para que grumos não dissociados e fibras da matriz extracelular precipitem. **C.** O sobrenadante é centrifugado a 1.000 g por 20 min. Os núcleos são precipitados no fundo do tubo. **D.** O sobrenadante é centrifugado a 10.000 g por 20 min. Mitocôndrias e lisossomos precipitam. **E.** O sobrenadante é centrifugado a 105.000 g por 120 min. Os microssomos precipitam. **F.** Se o sobrenadante é tratado com desoxicolato de sódio antes da centrifugação, os microssomos se dissociam e precipitam separadamente como ribossomos e membranas do retículo endoplasmático granuloso. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Bloom W, Fawcett DW: *A Textbook of Histology*, 9th ed. Saunders, 1968.)

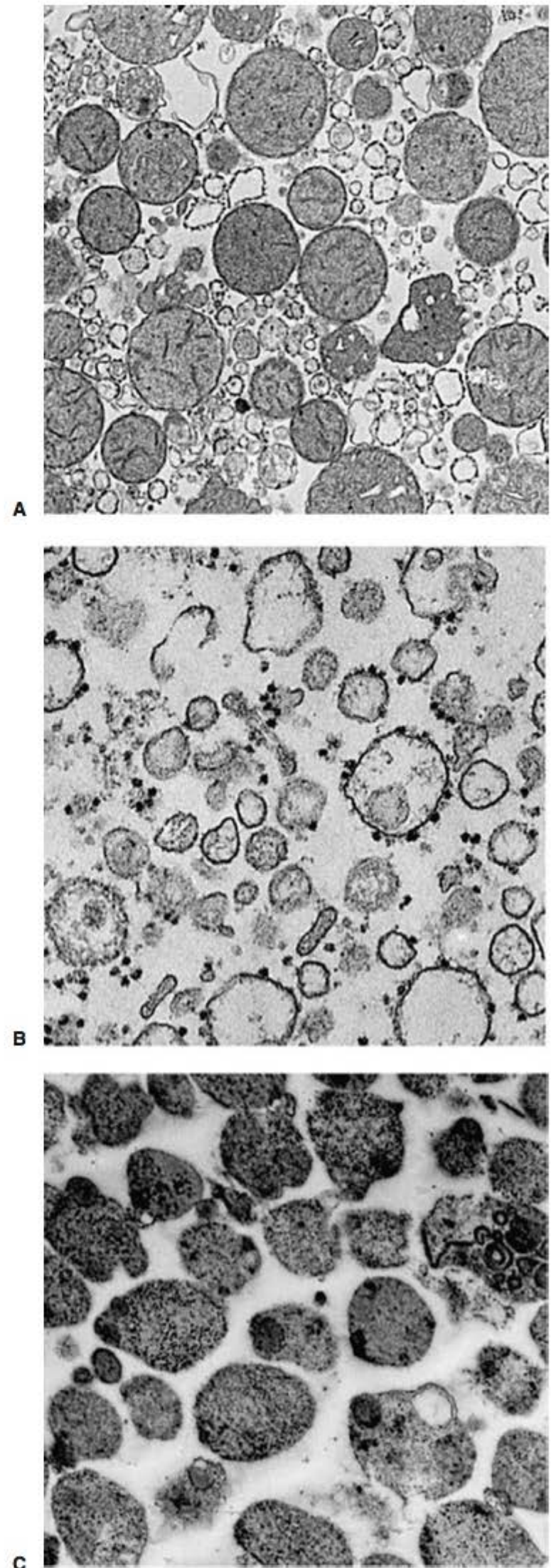



Figura 1.14 Micrografias eletrônicas de três frações celulares isoladas por centrifugação em gradiente de densidade. **A.** Fração de mitocôndrias contaminada com retículo endoplasmático. **B.** Fração de microssomos. **C.** Fração de lisossomos. (Grande aumento. Cortesia de P. Baudhuin.)

Íons

Vários íons (p. ex., cálcio, ferro, fosfato) podem ser localizados em tecidos, usando reações químicas que produzem produtos insolúveis escuros ou coloridos (Figura 1.15).

Ácidos nucleicos

O DNA pode ser identificado e quantificado nos núcleos das células por meio da reação de Feulgen, que produz cor vermelha no DNA. O DNA e o RNA também podem ser evidenciados pela coloração de células ou cortes de tecidos com corante básicos.

Proteínas

Embora haja métodos gerais para detectar proteínas em células e cortes de tecidos, os métodos histoquímicos normalmente não possibilitam localização de proteínas específicas, o que pode ser feito pela **imunocitoquímica** (ver mais adiante neste capítulo).

Há, porém, vários métodos histoquímicos que revelam com maior ou menor especificidade um grupo grande de proteínas, as enzimas.

Para saber mais

Métodos histoquímicos para detecção de enzimas em cortes

Estes métodos geralmente aproveitam a capacidade das enzimas para reagir com ligações químicas específicas.

A maioria dos métodos histoenzimáticos funciona do seguinte modo:

- Cortes de tecidos são imersos em uma solução que contém o substrato da enzima cuja existência se quer verificar, e, dessa maneira, é possível que a enzima existente nas células ou matriz interaja com seu substrato
- O corte é posto em contato com uma substância marcadora que reage com uma molécula resultante da degradação ou da transformação do substrato
- O produto final da reação, que deve ser insolúvel, precipita sobre o local que contém a enzima, denunciando-a; esse produto final deve ser colorido ou elétron-denso para ser visível por microscopia de luz ou eletrônica.

Ao examinar um desses cortes ao microscópio, é possível observar as células (ou organelas) cobertas com um material colorido ou elétron-denso.

Alguns exemplos de enzimas que podem ser detectadas são:

- **Fosfatases:** são enzimas amplamente encontradas no organismo. Elas clivam a ligação entre um grupo fosfato e um resíduo de álcool de moléculas fosforiladas. O produto final da reação é insolúvel e colorido, geralmente fosfato ou sulfeto de chumbo. Por essas técnicas podem-se detectar fosfatases alcalinas que têm sua atividade máxima em um pH alcalino (Figura 1.16).

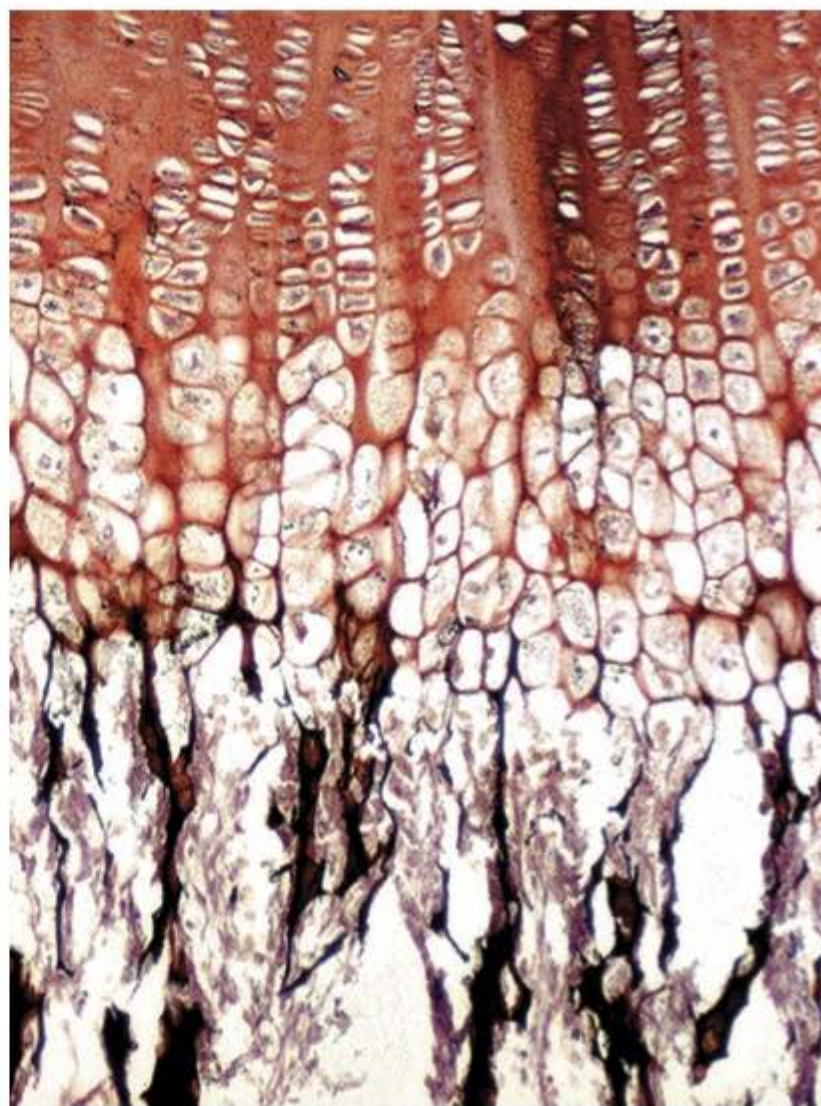



Figura 1.15 Fotomicrografia de um corte de osso tratado por uma técnica histoquímica para demonstrar íons cálcio. Os precipitados escuros na *parte inferior* da figura indicam a existência de fosfato de cálcio no osso e na cartilagem calcificada. Tecido cartilaginoso não calcificado (corado em alaranjado) está na *metade superior* da figura. (Médio aumento.)

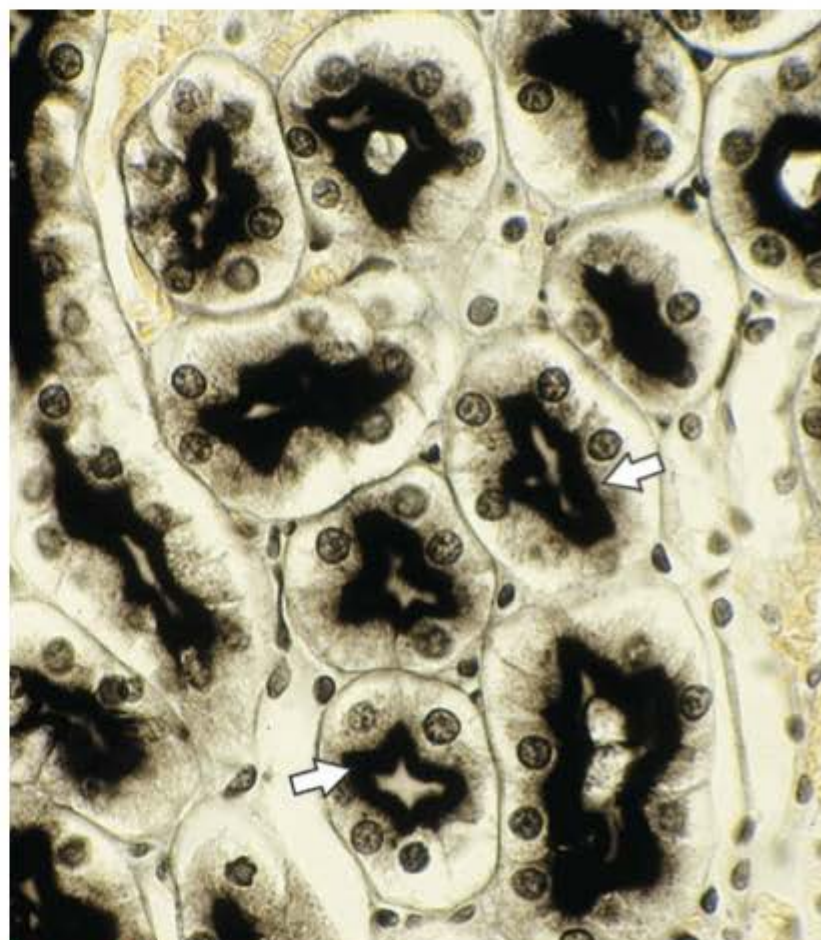



Figura 1.16 Fotomicrografia de corte de rim tratado pelo método de Gomori para demonstrar a enzima fosfatase alcalina. As regiões em que essa enzima é encontrada aparecem escuras em razão do precipitado de sais de chumbo (*setas*). (Médio aumento.)

Frequentemente se usa uma reação de detecção de fosfatases ácidas para demonstrar por microscopia de luz ou eletrônica **lisossomos**, organelas citoplasmáticas que contêm grande quantidade dessas enzimas (Figura 1.17)

- **Desidrogenases:** removem hidrogênio de um substrato e o transferem a outro. Há muitas desidrogenases nas células, onde elas têm um papel importante em vários processos metabólicos. A demonstração histoquímica de desidrogenases consiste em incubar cortes de tecidos não fixados em uma solução que contém uma molécula que, ao receber hidrogênio, precipita sob forma de uma substância colorida insolúvel. Por esse método, a succinodesidrogenase – enzima fundamental do ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs) – pode ser localizada nas mitocôndrias
- **Peroxidase:** a peroxidase, existente em vários tipos celulares, é uma enzima que promove a oxidação de certos substratos e a transferência de íons de hidrogênio para peróxido de hidrogênio, produzindo ao mesmo tempo moléculas de água. A atividade de peroxidase em células de sangue, que é importante no diagnóstico de leucemias, pode ser evidenciada por esse método. Uma vez que a peroxidase é uma enzima extremamente ativa e produz rapidamente uma quantidade apreciável de precipitado insolúvel, ela tem uma importante aplicação prática: ser usada para marcar outras moléculas. Moléculas de peroxidase podem ser extraídas de vegetais, isoladas e acopladas com outras moléculas. Mais adiante neste capítulo serão estudadas várias aplicações da marcação de moléculas com peroxidase.

Para saber mais

Como se faz a detecção de peroxidase

Para a detecção de peroxidase, células ou cortes de tecido são incubados em uma solução que contém peróxido de hidrogênio e 3,3-diaminoazobenzidina. Esta última substância é oxidada na presença de peroxidase, resultando em um precipitado insolúvel marrom ou elétron-denso que possibilita a localização da atividade de peroxidase em microscópios de luz e eletrônicos.

Polissacarídios e oligossacarídios

Os polissacarídios do nosso organismo existem livres ou combinados com proteínas e lipídios. Quando combinados, eles constituem um grupo de moléculas heterogêneo e extremamente complexo. Eles podem ser demonstrados pela reação de ácido periódico-Schiff (PAS), que se baseia na transformação de radicais 1,2-glicol encontrados nos açúcares em resíduos de aldeído. Esses resíduos são, em seguida, revelados pelo reagente de Schiff, que produz uma coloração púrpura ou magenta nos locais do corte em que há muitos polissacarídios.

Um polissacarídio livre muito encontrado no organismo é o glicogênio, que pode ser demonstrado pela reação de PAS em fígado, músculo estriado e outros tecidos em que se acumula.

Glicoproteínas são moléculas de proteínas associadas a cadeias pequenas e ramificadas de açúcares (oligossacarídios). A cadeia proteica predomina em peso e volume sobre a cadeia de oligossacarídio. Enquanto algumas glicoproteínas não contêm nenhum grupo ácido (glicoproteínas neu-

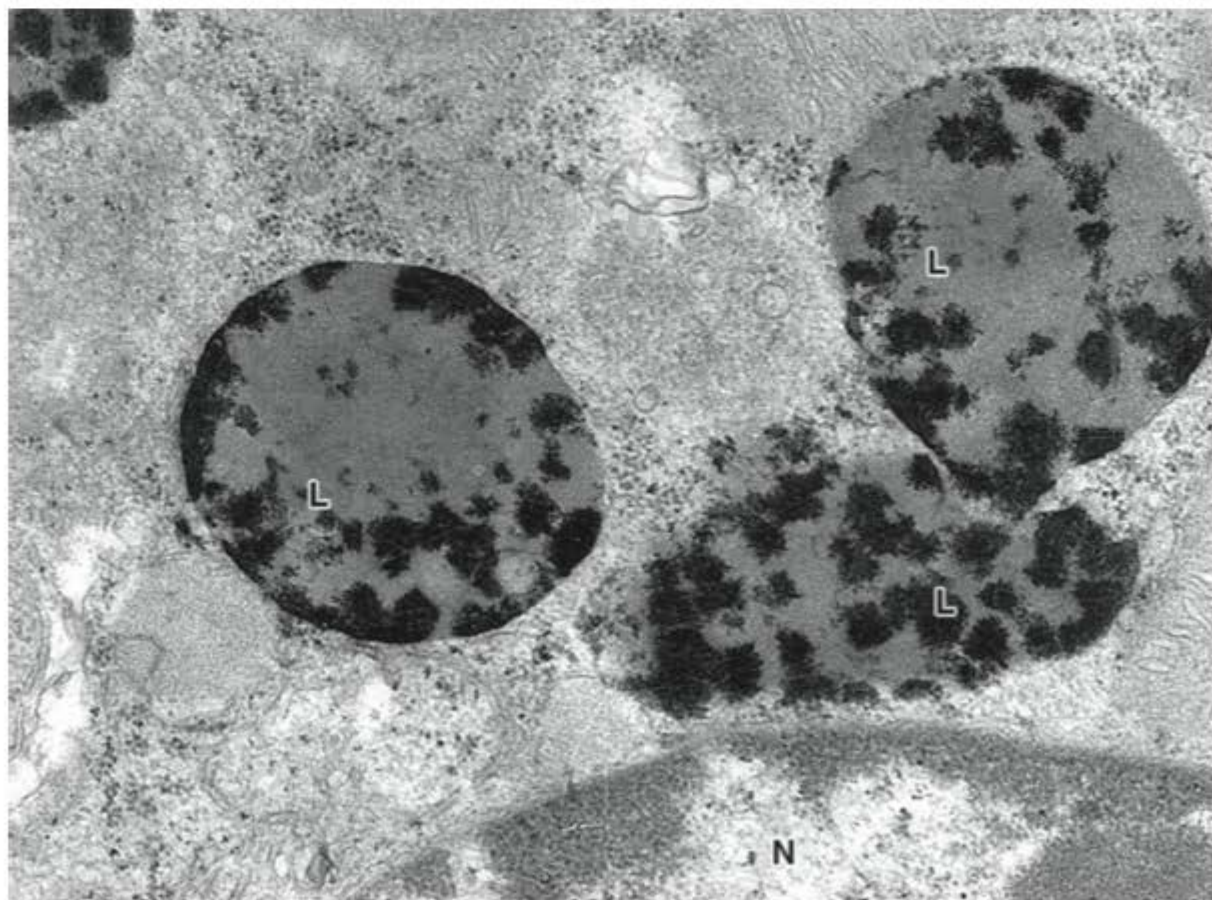



Figura 1.17 Detecção de fosfatase ácida. Micrografia eletrônica de uma célula de rim de rato que mostra três lisossomos (L) junto de um núcleo (N). O depósito escuro no interior dos lisossomos é fosfato de chumbo que precipitou nos locais em que havia fosfatase ácida. (Grande aumento. Cortesia de E. Katchburian.)

tras) e são PAS-positivas, outras têm radicais carboxila ou sulfato. A Figura 1.18 mostra estruturas coradas pela reação de PAS.

Glicosaminoglicanos são polissacarídios não ramificados, fortemente aniônicos, que contêm monossacarídios aminados (aminoaçúcares). Quando um grande número de cadeias de glicosaminoglicanos se prende ao longo de um eixo proteico, elas constituem os proteoglicanos. Alguns dos componentes mais importantes da matriz extracelular do tecido conjuntivo são proteoglicanos (ver mais detalhes sobre essas moléculas nos Capítulos 5 e 7). Diferentemente das glicoproteínas, nos proteoglicanos as cadeias de carboidrato constituem o componente principal da molécula. Glicosaminoglicanos e glicoproteínas ácidas são fortemente aniônicas por causa do seu alto conteúdo de grupos carboxila e de sulfato. Por essa razão, eles reagem intensamente com o corante alcian blue.

Lipídios

O melhor meio utilizado para revelar lipídios são os corantes que são solúveis em lipídios. Cortes obtidos por congelação são imersos em soluções alcoólicas saturadas com esses corantes (os corantes sudan IV e sudan black são os mais usados). O corante se dissolve nas gotículas de lipídios, as quais adquirem a cor do corante. Métodos adicionais usados para a localização de colesterol e seus ésteres, de fosfolipídios e de glicolipídios são úteis para diagnosticar doenças metabólicas em que há acúmulo intracelular de diferentes tipos de lipídios.

Figura 1.18 Fotomicrografia de vilosidades intestinais coradas pela técnica de ácido periódico-Schiff (PAS). No epitélio de revestimento simples cilíndrico que reveste essas vilosidades, há células secretoras de muco denominadas células caliciformes. A secreção dessas células aparece intensamente corada pelo PAS devido ao alto conteúdo de polissacarídios do muco. Essas células têm a forma de uma taça de vinho, em que o pé da taça contém o núcleo e a porção alargada, a secreção. A intensa coloração de uma faixa na superfície das células do revestimento epitelial é chamada bordadura estriada, que é constituída por uma grande quantidade de microvilosidades em cuja superfície existem muitos polissacarídios. Corte contracorado com hematoxilina para demonstrar os núcleos. (Médio aumento.)

Histologia aplicada

Muitos procedimentos histoquímicos são usados em diagnóstico laboratorial de várias doenças. A reação de Perls para ferro, as reações de PAS-amilase para glicogênio e Alcian blue para glicosaminoglicanos são habitualmente aplicadas a biopsias de tecidos de pacientes nos quais se quer diagnosticar doenças em que se acumulam nos tecidos quantidades elevadas de ferro (p. ex., hemocromatose, hemossiderose), glicogênio (glicogenoses), glicosaminoglicanos (mucopolissacaridoses) e esfingolipídios (esfingolipidoses).

Detecção de moléculas em cortes histológicos por meio de interações moleculares de alta afinidade

Uma molécula em uma célula ou em um corte de tecido pode ser detectada por meio de compostos que interagem especificamente e se ligam com a molécula que queremos detectar. Esses compostos geralmente não têm cor e, para que possam ser vistos, devem ser previamente acoplados a um **marcador**. Marcador é um composto visível por microscopia de luz ou eletrônica e, quando está acoplado a uma substância com afinidade específica por uma molécula, ela denuncia a presença dessa molécula (Figura 1.19). Os marcadores mais usados são: substâncias fluorescentes (para serem visualizadas com um microscópio de fluorescência ou de *laser*), átomos radioativos (para serem detectados por radioautografia), moléculas de enzimas como a peroxidase (que pode ser detectada pela demonstração da enzima com peróxido de hidrogênio e DAB), metais (geralmente partículas de ouro) que podem ser observados por microscopia de luz e eletrônica. Esses métodos se destinam principalmente a detectar açúcares, proteínas e ácidos nucleicos.

Faloidina, proteína A, lectinas e anticorpos são exemplos de compostos que interagem especificamente com outras moléculas.

A **faloidina**, que é extraída de um cogumelo (*Amanita phalloides*), interage fortemente com actina e é geralmente marcada com substâncias fluorescentes para demonstrar filamentos de actina.

A **proteína A** é uma proteína extraída de *Staphylococcus aureus* e que se liga à região Fc de moléculas de imunoglobulinas (anticorpos). Quando a proteína A é ligada a um marcador, podemos detectar imunoglobulinas em cortes histológicos.

As **lectinas** são proteínas ou glicoproteínas derivadas principalmente de sementes de vegetais que se ligam com alta afinidade e especificidade a determinados carboidratos. Diferentes lectinas interagem com diferentes açúcares ou sequências de açúcares. Elas, portanto, ligam-se a

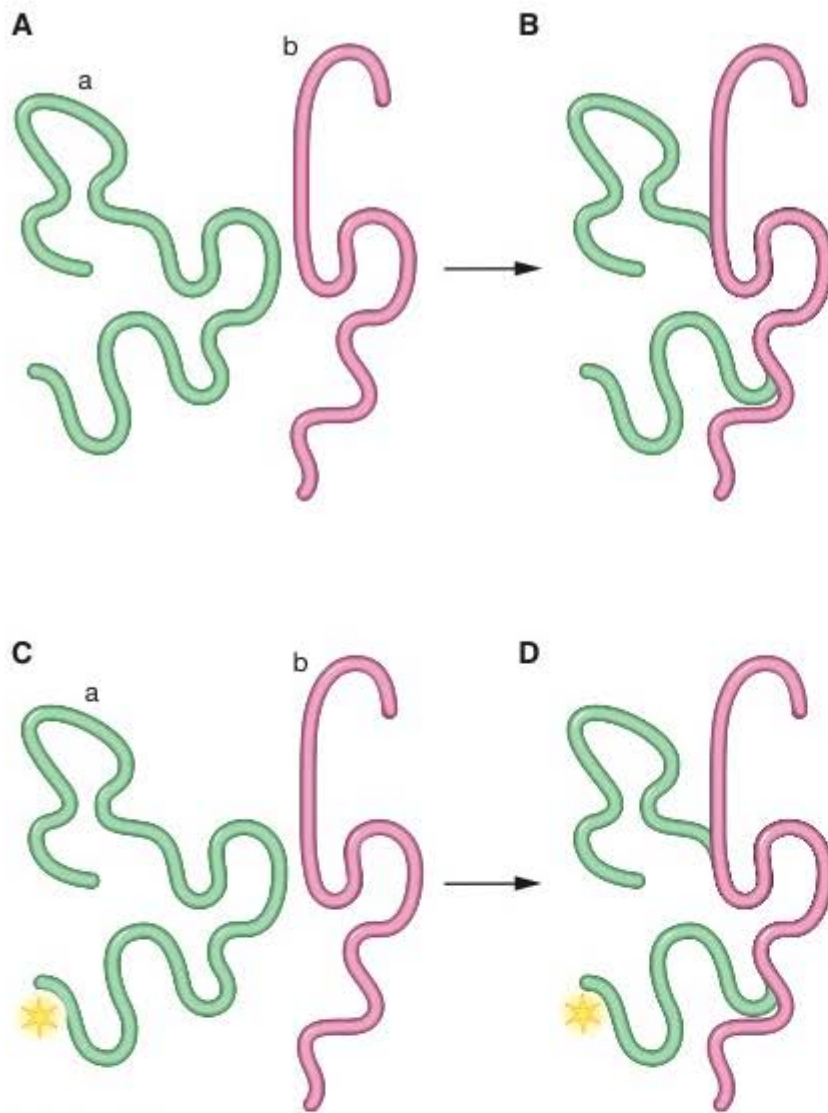



Figura 1.19 Substâncias que têm grande afinidade por uma molécula podem ser marcadas e usadas para identificar esta molécula. **A.** A molécula *a* tem uma afinidade intensa e específica por uma porção da molécula *b*. **B.** Se *a* e *b* são colocadas em contato, *a* se liga com a porção de *b* que ela reconhece. **C.** Um marcador, visível em microscopia de luz ou eletrônica, pode ser ligado à molécula *a*. O marcador pode ser um composto fluorescente, uma enzima como a peroxidase, uma partícula de ouro ou um átomo radioativo. **D.** A molécula *b* pode ser detectada se existir em uma célula ou na matriz extracelular após incubação em uma solução que contém a molécula *a*.

glicoproteínas, proteoglicanos e glicolipídios e são muito usadas para caracterizar moléculas de membranas celulares que contêm sequências específicas de açúcares.

▪ Imunocitoquímica

Um tipo de interação altamente específica entre moléculas é aquela que ocorre entre uma molécula e um anticorpo que a reconhece. Por essa razão, métodos que usam anticorpos são de grande utilidade para identificar e localizar proteínas e glicoproteínas. A **imunocitoquímica** é a metodologia que possibilita identificar, por meio de anticorpos, moléculas em cortes ou em células cultivadas.

Em uma reação imunocitoquímica, células em cultura ou um corte de tecido que se supõe conter uma determinada proteína são incubados em uma solução que contém um anticorpo que reconhece essa proteína. Como o anticorpo não é visível por microscopia, suas moléculas devem ser inicialmente acopladas a um marcador. O anticorpo se liga especificamente à proteína e sua localização pode então ser evidenciada por microscopia de luz ou eletrônica, dependendo do marcador que foi acoplado ao anticorpo.

Uma das exigências mais importantes da imunocitoquímica é a disponibilidade de um anticorpo contra a proteína que se pretende detectar. Isso significa que a proteína deve ter sido previamente purificada e isolada de modo que anticorpos possam ser produzidos contra ela.

Anticorpos monoclonais e policlonais

Suponhamos que se queira produzir anticorpos contra a proteína X de uma determinada espécie animal (um rato, um humano). Se X já está isolada, ela é injetada em outra espécie (um coelho, uma cabra). Se a proteína for suficientemente diferente para este animal reconhecê-la como estranha, o animal produzirá anticorpos contra a proteína (anticorpo de coelho contra proteína X de rato ou anticorpo de cabra contra proteína X humana). Esses anticorpos são coletados do plasma do animal e usados para imunocitoquímica.

Para saber mais

Técnicas de imunocitoquímica

Há fundamentalmente duas técnicas usadas em imunocitoquímica:

- Técnica direta de imunocitoquímica: nesta técnica, o anticorpo (monoclonal ou policlonal) contra a proteína X é ligado a um marcador apropriado. Um corte de tecido é incubado com o anticorpo durante algum tempo, de modo que o anticorpo interage e se liga à proteína X (Figura 1.20). Em seguida, o corte é lavado para remover o anticorpo não ligado. O corte pode então ser observado por microscopia de luz ou eletrônica, dependendo do marcador utilizado (uma substância fluorescente, uma enzima, partículas de ouro). Se o marcador foi peroxidase ou outra enzima, o corte deve ser colocado em contato com o substrato dessa enzima antes de ser analisado (ver *Histoquímica e citoquímica*). Os locais do corte que contêm a proteína X ficarão fluorescentes, ou serão cobertos por um precipitado escuro ou colorido em razão da presença da enzima ou de partículas de ouro
- Técnica indireta de imunocitoquímica: é mais sensível, porém requer mais etapas na sua execução. Se quisermos detectar uma proteína X existente em tecidos de ratos, é necessário inicialmente produzir dois anticorpos diferentes: (1) em um coelho se produzem anticorpos (monoclonais ou policlonais) contra a proteína X de rato; (2) em um procedimento paralelo, imunoglobulina de um outro coelho (normal, não imunizado) é injetada em uma terceira espécie (p. ex., uma ovelha ou uma cabra). Imunoglobulina de coelho é considerada estranha por ovelhas ou cabras, que respondem produzindo um anticorpo contra a imunoglobulina – um antianticorpo ou anti-imunoglobulina. Esse anticorpo é, em seguida, ligado a um marcador adequado.

Na primeira etapa da técnica indireta, um corte de tecido de rato que se supõe conter a proteína X é incubado inicialmente com anticorpo de coelho antiproteína X de rato. Depois de lavar os cortes, eles são incubados com o antianticorpo marcado que reconhecerá e se ligará ao anticorpo de coelho que se havia ligado à proteína X (Figura 1.21). Em seguida, o corte é observado ao microscópio de luz ou eletrônico após tratamento adequado, dependendo do marcador utilizado. Apesar de ser mais complexa, a técnica de imunocitoquímica indireta é mais sensível, respondendo com um sinal maior que a técnica direta, o que pode ser observado pela comparação das Figuras 1.20 e 1.21. Há métodos indiretos que envolvem o uso de outras moléculas intermediárias, como a técnica que utiliza biotina-avidina.

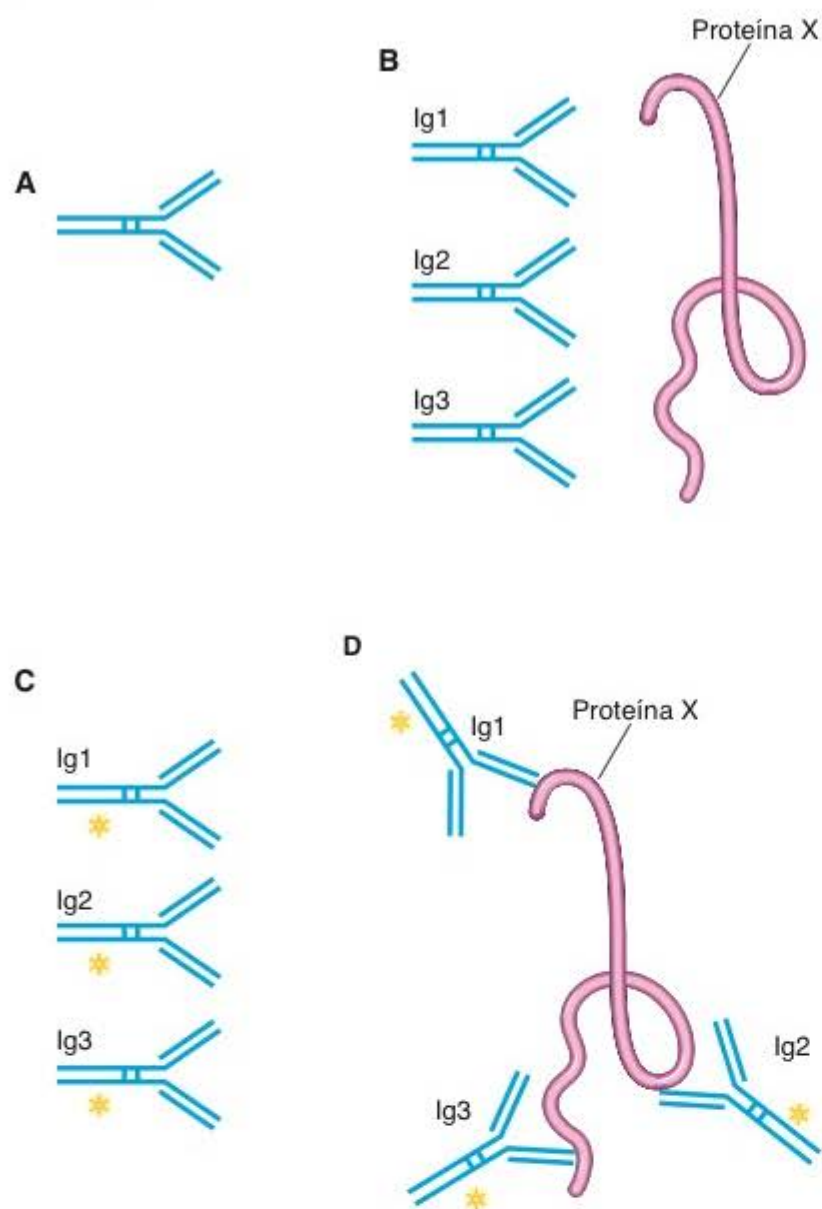



Figura 1.20 Técnica direta de imunocitoquímica. **A.** Molécula de imunoglobulina (Ig). **B.** Produção de anticorpo policlonal. A proteína X de um rato é injetada em um animal de outra espécie, por exemplo, um coelho. Várias imunoglobulinas (Ig) de coelho são produzidas contra diferentes regiões da proteína X. **C.** Marcação do anticorpo. As Ig de coelho são acopladas a um marcador visível por microscopia. **D.** Reação imunocitoquímica. As Ig marcadas reconhecem e se ligam a diferentes porções da proteína X encontradas em um corte. Em um microscópio, os locais do corte que contêm a proteína X podem ser reconhecidos.

Figura 1.21 Técnica indireta de imunocitoquímica. **A.** Produção de um anticorpo policlonal primário. A proteína X de um rato é injetada em um animal de outra espécie, por exemplo, um coelho. Várias Ig de coelho são produzidas contra a proteína X de rato. **B.** Produção de um anticorpo secundário. Ig de outro coelho, normal e não imunizado, é isolada e injetada em um animal de uma terceira espécie, por exemplo, uma cabra. São produzidas Ig de cabra contra Igs de coelho. As Ig de cabra são purificadas e acopladas a um marcador. **C.** Primeira etapa da reação imunocitoquímica. As Ig de coelho reconhecem e se ligam a diferentes porções da proteína X. **D.** Segunda etapa da reação imunocitoquímica. As Ig de cabra marcadas reconhecem e se ligam às Ig de coelho, indicando a existência da proteína X. Em um microscópio, os locais do corte que contêm a proteína X podem ser reconhecidos.

Quando se oferece um antígeno X a um animal, vários grupos (clones) de linfócitos deste animal podem reconhecer porções diferentes de X e os vários grupos de linfócitos produzem anticorpos diferentes contra as várias porções, resultando em uma mistura de anticorpos. Essa mistura constitui o que se chama de **anticorpo policlonal**.

É possível, por outro lado, fornecer a proteína X para linfócitos mantidos em cultura (na verdade são linfócitos que foram fundidos com células de um tumor). Os diferentes grupos (clones) de linfócitos produzirão anticorpos diferentes contra as várias porções da proteína X. Cada clone pode ser isolado e cultivado isoladamente, de modo que os diferentes anticorpos contra X podem ser coletados separadamente. Cada um desses anticorpos constitui um **anticorpo monoclonal**. Há várias vantagens em usar um anticorpo monoclonal em comparação a um anticorpo policlonal; por exemplo, eles costumam ser mais específicos (e, portanto, mais precisos no reconhecimento da proteína X). Por esse motivo, haverá menos ligações inespecíficas com outras proteínas as quais podem causar resultados falso-positivos.

Histologia aplicada

A imunocitoquímica contribuiu significativamente para a pesquisa em biologia celular e para o aprimoramento de procedimentos diagnósticos. As Figuras 1.22 a 1.26 contêm exemplos de detecção imunocitoquímica de moléculas. A Tabela 1.1 mostra algumas das aplicações rotineiras de procedimentos de imunocitoquímica na prática clínica.

Técnicas de hibridização

O desafio central da moderna biologia celular é entender o funcionamento das células em seus detalhes moleculares. Esse objetivo requer técnicas que viabilizem a análise das moléculas envolvidas no processo de fluxo de informação

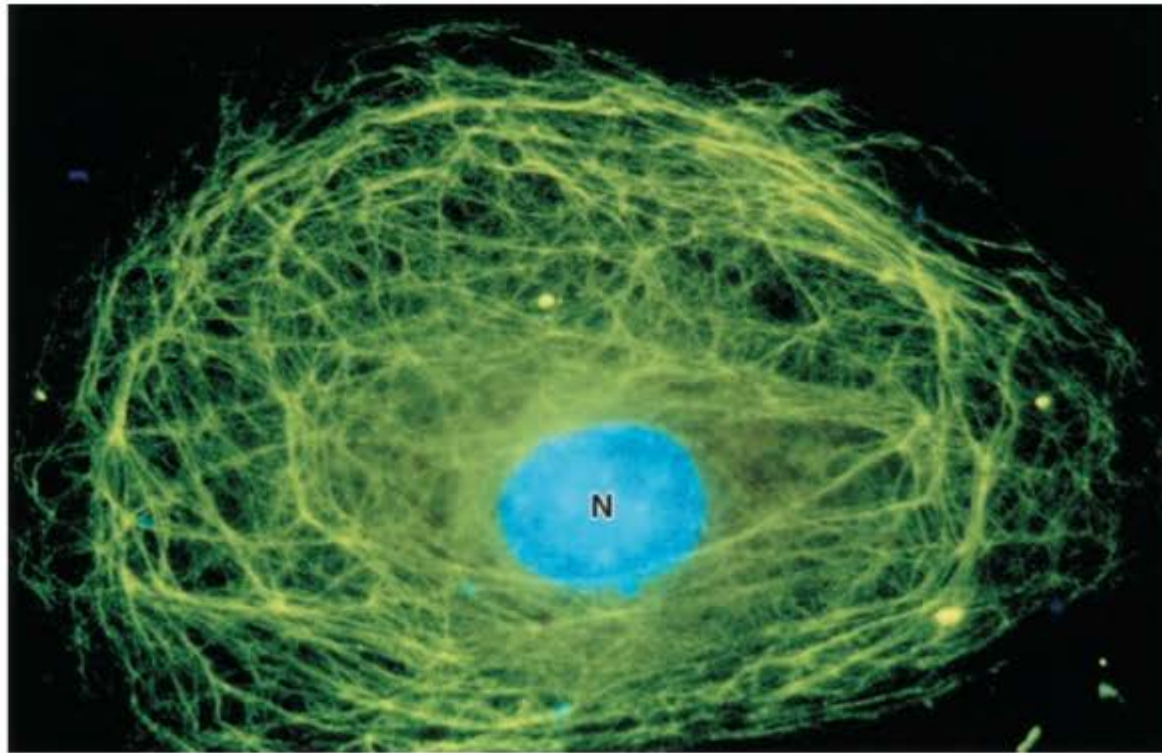



Figura 1.22 Fotomicrografia de uma célula decidual de camundongo cultivada *in vitro*. A proteína desmina, que forma filamentos intermediários que fazem parte do citoesqueleto, foi detectada com uma técnica de imunofluorescência (imunocitoquímica) indireta. Uma malha de filamentos intermediários fluorescentes é visível na maior parte do citoplasma. O núcleo (N) está corado em azul. (Grande aumento. Cortesia de Fabiano G. Costa.)

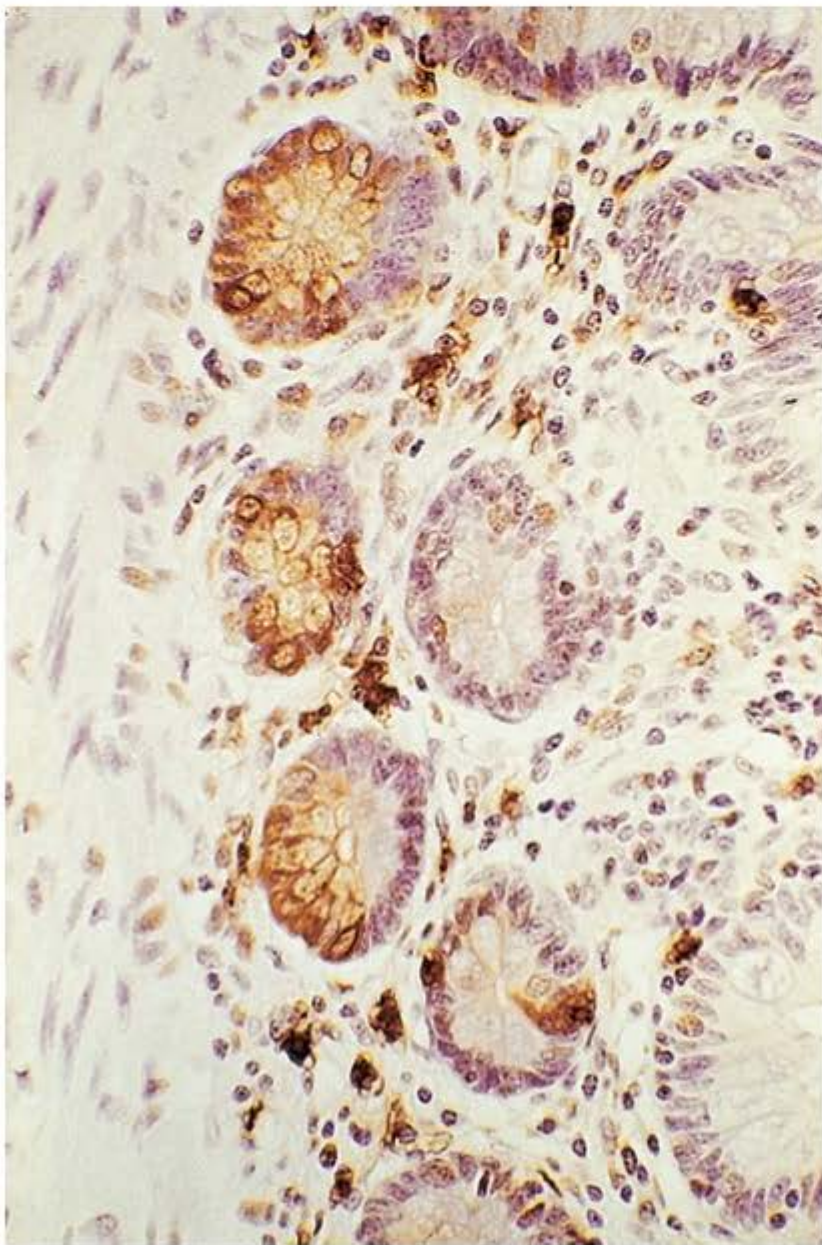



Figura 1.23 Fotomicrografia de um corte de intestino delgado no qual um anticorpo foi aplicado contra a enzima lisozima para demonstrar lisossomos em macrófagos e em células de Paneth. A cor marrom é o resultado da reação feita para demonstrar a enzima peroxidase, que foi o marcador acoplado ao anticorpo secundário. Núcleos contracorados com hematoxilina. (Médio aumento.)

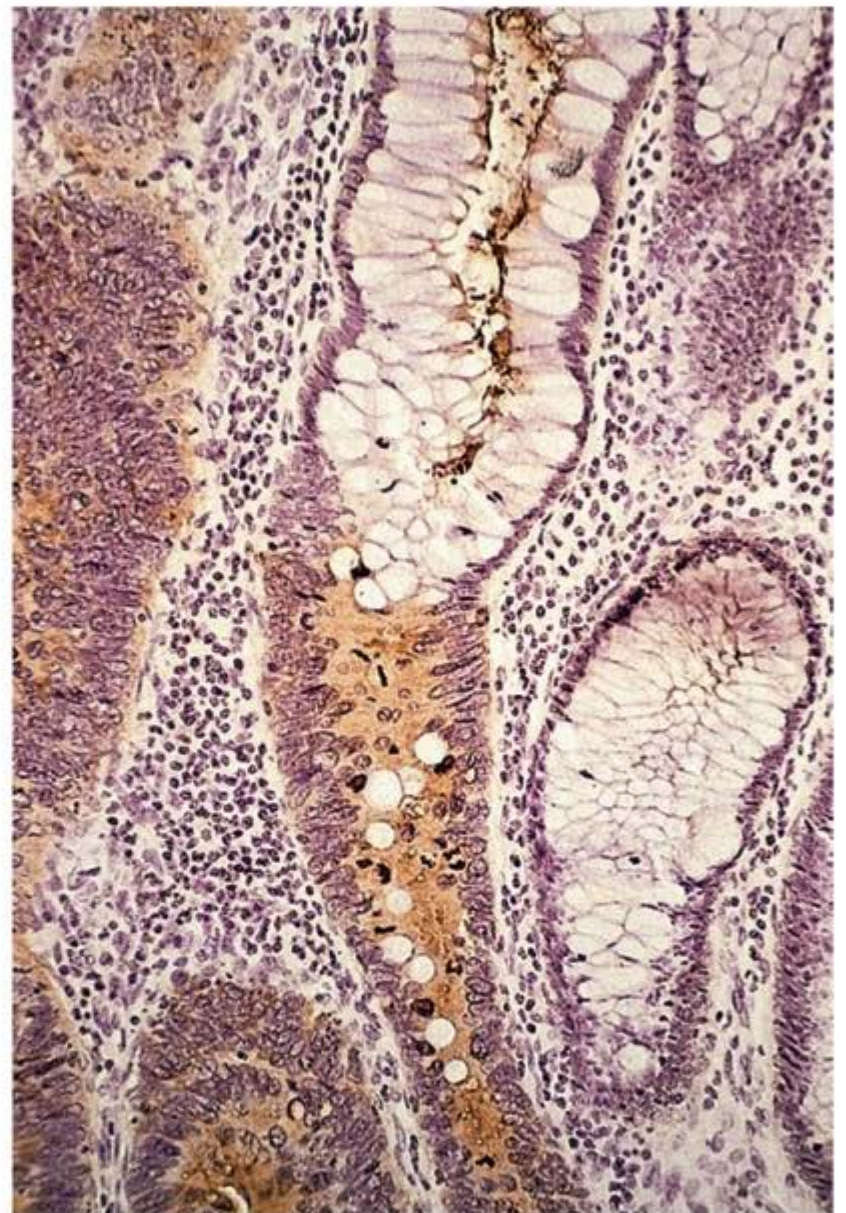



Figura 1.24 O antígeno carcinoembriônico é uma proteína encontrada em vários tumores malignos, principalmente da mama e dos intestinos. Esta fotomicrografia é uma demonstração imunocitoquímica de antígeno carcinoembriônico em uma secção de um adenocarcinoma de intestino grosso. O anticorpo estava marcado com peroxidase, evidenciada pela cor marrom. Portanto, os locais corados em marrom indicam células que contêm o antígeno carcinoembriônico. (Contracoloração: hematoxilina. Médio aumento.)

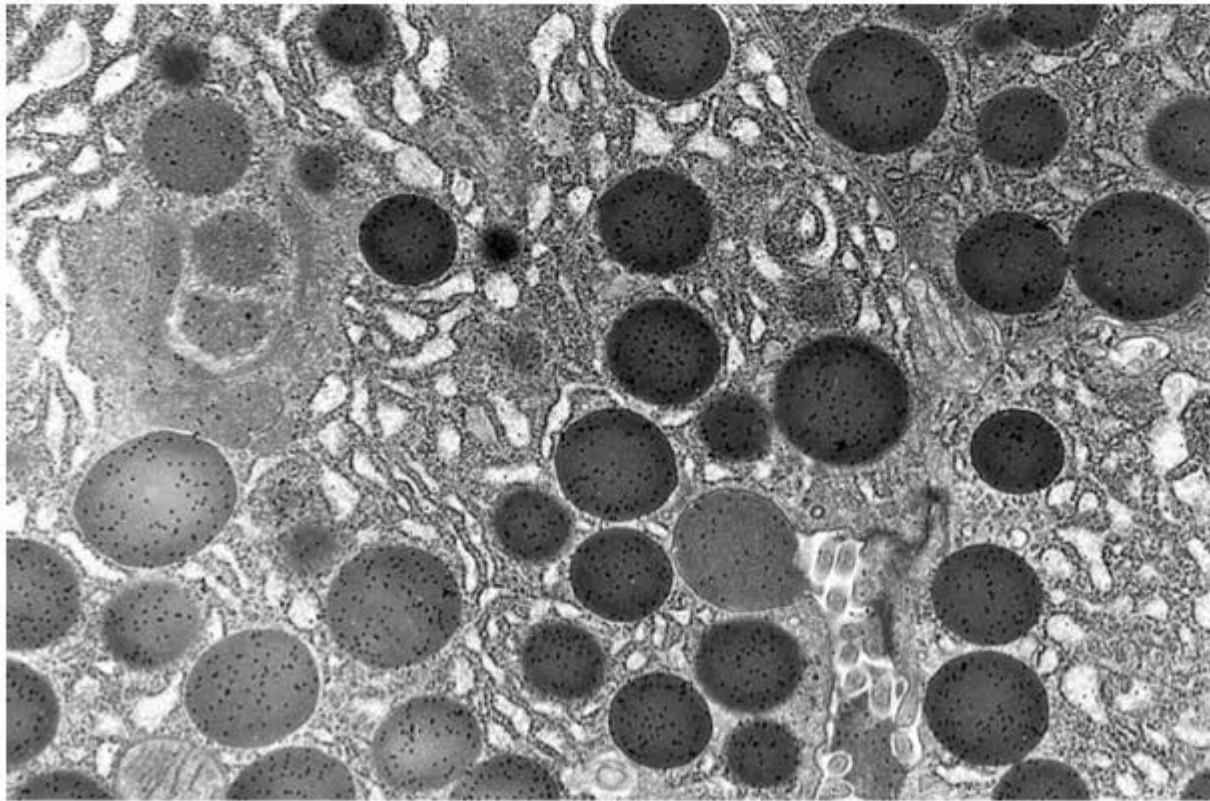



Figura 1.25 Esta eletromicrografia mostra secção de uma célula acinosa do pâncreas que foi incubada com anticorpo antiamilase e, em seguida, com proteína A marcada com partículas de ouro. A proteína A tem alta afinidade por moléculas de anticorpo. As partículas de ouro são vistas como delicados pontos pretos sobre os grânulos de secreção. (Grande aumento. Cortesia de M. Bendayan.)

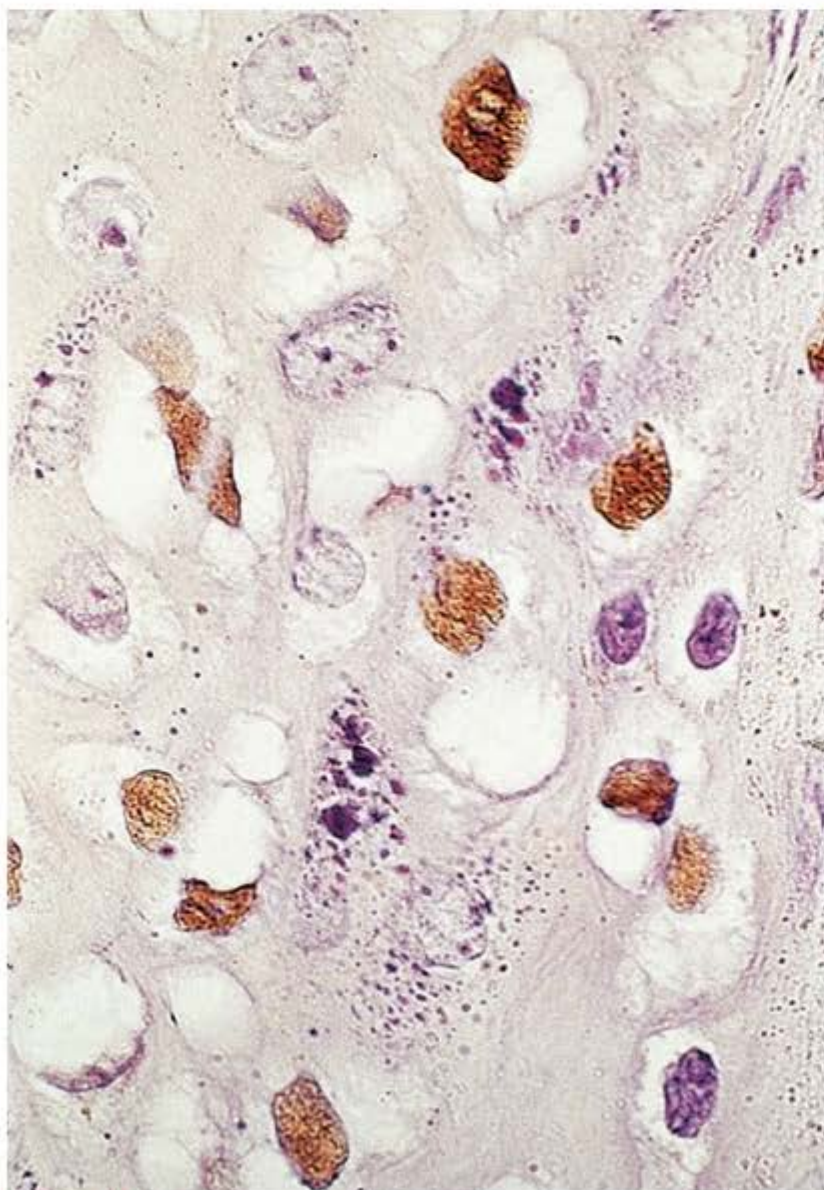



Figura 1.26 Corte de um tumor epitelial benigno (condiloma) submetido a hibridização *in situ*. As áreas marrons são regiões em que o DNA de vírus de papiloma humano tipo 2 (HPVII) é encontrado. (Contracoloração: hematoxilina. Médio aumento. Cortesia de J.E. Levi.)

Tabela 1.1 • Aplicação de imunocitoquímica para o diagnóstico e controle de tratamento de algumas doenças.

Antígenos	Finalidade diagnóstica ou terapêutica
Proteínas de filamentos intermediários	
Citoqueratinas	Tumores de origem epitelial
Proteína fibrilar ácida glial	Tumores de certas células da neuróglia
Vimentina	Tumores de tecido conjuntivo
Desmina	Tumores de tecido muscular
Outras proteínas	
Hormônios proteicos ou polipeptídicos	Tumores produtores de hormônios proteicos ou
Antígeno carcinoembriônico (CEA)	Tumores de glândulas, principalmente as do tubo digestivo e mamárias
Receptores para hormônios esteroides	Tumores de glândulas mamárias (para escolha de terapia)
Antígenos de vírus	Infecções virais

do DNA para proteína e no controle desse fluxo. Muitas técnicas são baseadas em hibridização (ou hibridação). Hibridização é a ligação entre duas moléculas de cadeia única de ácidos nucleicos (DNA com DNA, RNA com RNA ou RNA com DNA) que se reconhecem um ao outro se suas sequências forem complementares, formando moléculas de cadeia dupla. A hibridização possibilita a identificação de sequências específicas de DNA ou RNA.

Hibridização in situ

Quando aplicada diretamente a células e cortes de tecidos, esfregaços ou cromossomos de células mitóticas, a

técnica é chamada de hibridização *in situ*. Essa técnica é excelente para averiguar se uma célula tem uma sequência específica de DNA (p. ex., um gene ou parte de um gene), ou para definir a localização de um gene em um cromossomo ou identificar as células nas quais um gene específico está sendo transcrito. Um trecho de DNA deve ser inicialmente desnaturado por calor ou agentes desnaturantes, fazendo com que as suas duas cadeias se separem. As cadeias (chamadas de **sondas**) tornam-se, então, prontas para serem ligadas a um segmento de cadeia simples de DNA ou a um segmento de RNA que sejam complementares à sequência que desejamos analisar. A sonda pode ser obtida por clonagem, por amplificação da sequência por meio de PCR (reação em cadeia da polimerase, do inglês *polymerase chain reaction*) ou por síntese se a sequência desejada for curta. A sonda deve ser ligada a um marcador, normalmente um isótopo radioativo (que pode ser localizado por radioautografia) ou um nucleotídio modificado (digoxigenina), que pode ser identificado por imunocitoquímica.

Na hibridização *in situ* as lâminas que contêm os cortes de tecido, células ou cromossomos são inicialmente aquecidas para separar as cadeias duplas de seu DNA. Em seguida, uma solução contendo a sonda é colocada sobre o espécime por um período necessário para hibridização. Depois de lavar a lâmina, a localização da sonda ligada a sua sequência complementar é revelada pelo marcador utilizado (Figura 1.26).

Hibridização pode também ser executada com DNA ou RNA purificados, colocados em apoios sólidos. Trechos de moléculas de DNA ou de RNA são separados por tamanho por meio de eletroforese em gel de agarose ou em gel de poliacrilamida. Em seguida, são transferidos a uma folha de náilon ou de nitrocelulose por meio de um solvente em que os ácidos nucleicos podem ser analisados por hibridização. A técnica de identificação de DNA é chamada de *Southern blotting*; quando a eletroforese é feita com moléculas de RNA, a técnica é chamada *Northern blotting*.

As técnicas de hibridização são altamente específicas e habitualmente utilizadas em pesquisa, diagnóstico clínico e medicina forense.

▶ Problemas na interpretação de cortes

▪ Distorções e artefatos provocados pelo processamento dos tecidos

Ao estudar e interpretar cortes de tecidos é importante lembrar-se de que o que está sendo observado é o resultado final de uma série de processos que começam com a fixação e terminam com a coloração do corte. As várias etapas desse procedimento podem distorcer os tecidos, fornecendo uma imagem que pode diferir da que os tecidos apresentavam quando vivos. Uma causa de distorção é a retração produzida pelo fixador, pelo etanol e pelo calor da parafina usada para inclusão. A retração é atenuada quando os tecidos são incluídos em resina.

Uma consequência da retração é o aparecimento de espaços artificiais nas células e entre as células e outros componentes de tecido. Outra fonte de espaços artificiais é a perda de moléculas que não foram mantidas corretamente nos tecidos pelo fixador ou que foram retiradas pelas soluções de desidratação e clareamento. Exemplos de moléculas não preservadas são o glicogênio e lipídios.

Todos esses espaços artificiais e outras distorções causadas pelo procedimento de preparação dos cortes são chamados **artefatos de técnica**. Outros artefatos podem incluir pregas do corte (que podem ser confundidas com capilares sanguíneos), precipitados de corantes ou de sujeira (que podem ser confundidos com grânulos citoplasmáticos) e muitos mais. Os estudantes devem estar atentos para a existência de artefatos e precisam tentar reconhecê-los para não serem enganados por eles.

▪ Totalidade do tecido

Uma grande dificuldade apresentada por cortes de microscopia de luz é a impossibilidade de se corar diferencialmente todos os componentes das células e tecidos em um só preparado. Seria muito desejável, mas quase impossível, observar células por um microscópio de luz e enxergar os seus núcleos, as mitocôndrias, os lisossomos, os peroxissomos, todos envolvidos por uma membrana celular e, externamente, por uma membrana basal e por matriz extracelular contendo fibras colágenas, elásticas e reticulares. Para se conseguir essa imagem, é necessário examinar várias preparações diferentes, cada qual corada por outro método, e assim obter uma visão completa da composição e estrutura de um tecido. Por outro lado, o microscópio eletrônico de transmissão torna possível a observação de células com todas as suas organelas e inclusões, envolvidas pela membrana e pelos componentes da matriz extracelular.

▪ Duas dimensões e três dimensões

Quando uma estrutura tridimensional é cortada em secções muito delgadas, as secções parecem ter somente duas dimensões: comprimento e largura. Isso frequentemente conduz o observador a erros se ele não se conscientizar de que uma esfera seccionada é vista como um círculo e que um tubo seccionado é visto como um anel (Figura 1.27). Quando um corte é observado ao microscópio, o estudante sempre deve imaginar que algo pode estar faltando à frente ou atrás daquele corte, uma vez que muitas estruturas são mais espessas que o corte. Além disso, deve lembrar-se também de que os componentes de um tecido ou órgão são geralmente seccionados ao acaso.

Para entender a arquitetura de um órgão, é necessário estudar secções feitas em planos diferentes. Às vezes, somente a análise de secções consecutivas e a sua reconstrução em um volume tridimensional tornam possível compreender a organização de um órgão complexo.

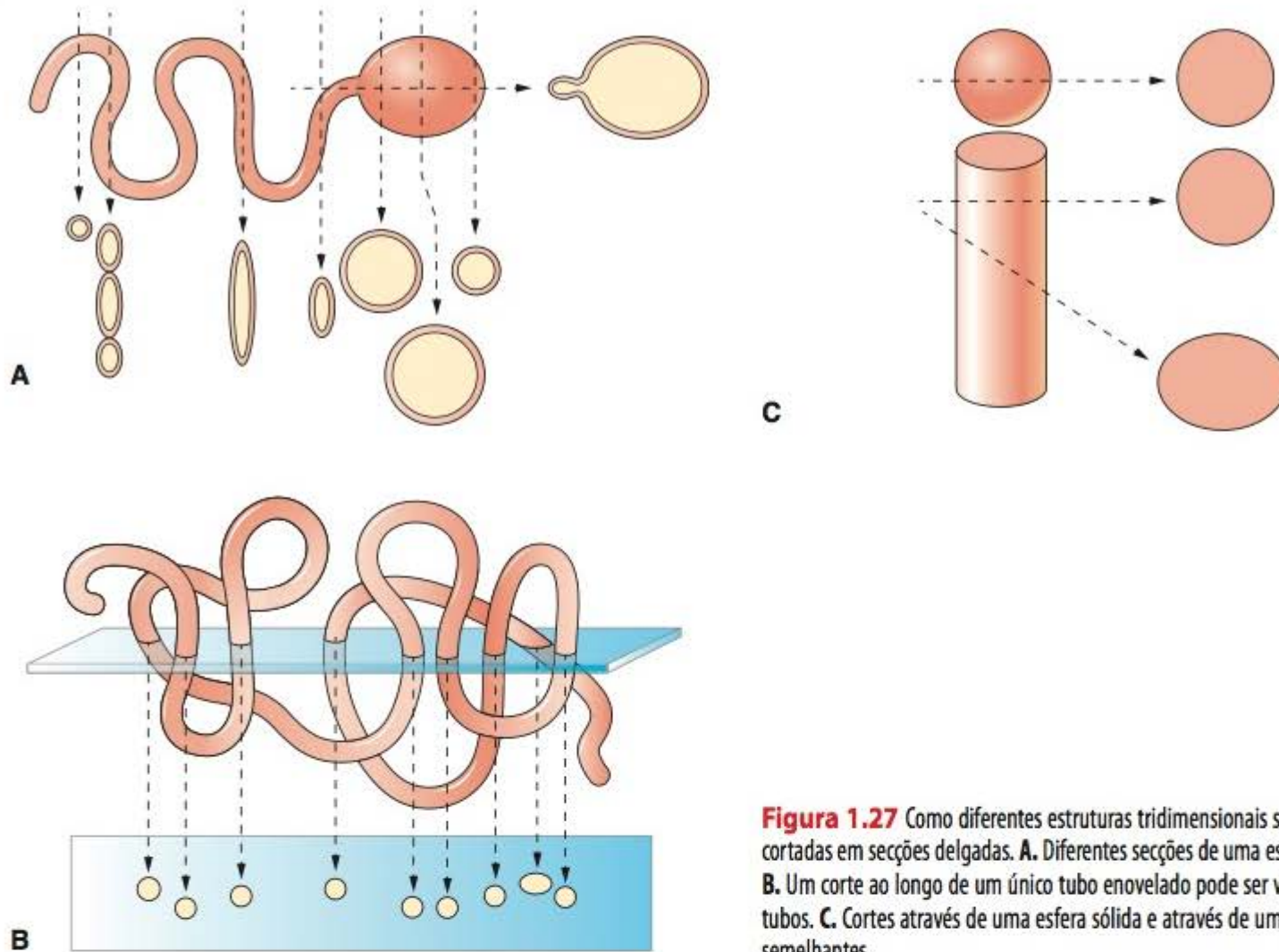



Figura 1.27 Como diferentes estruturas tridimensionais são observadas após serem cortadas em secções delgadas. **A.** Diferentes secções de uma esfera oca e de um tubo oco. **B.** Um corte ao longo de um único tubo enovelado pode ser visto como cortes de vários tubos. **C.** Cortes através de uma esfera sólida e através de um cilindro sólido podem ser semelhantes.

▸ Bibliografia

Alberts B *et al.*: *Molecular Biology of the Cell,* 3rd ed. Garland, 1994.

Darnell J, Lodish H, Baltimore D: *Molecular Cell Biology*, 2nd ed. Sci Am Books, 1990.

Hayat MA: *Electron Microscopy of Enzymes*, vols.1-5. Van Nostrand-Reinhold, 1973-1977.

James J: *Light Microscopic Techniques in Biology and Medicine*. Martinus Nijhoff.

Junqueira LCU *et al.*: *Differential staining of collagen types I, II and III by Sirius Red and polarization microscopy*. Arch Histol Jap 1978, **41**:267.

Meek GA: *Practical Electron Microscopy for Biologists*. Wiley, 1976.

Pease AGE: *Histochemistry: Theoretical and Applied,* 4th ed. Churchill Livingstone, 1980.

Rochow TG, Tucker PA: *Introduction to Microscopy by Means of Light, Electrons, X Rays, or Acoustics.* Plenum Press, 1994.

Rogers AW: *Techniques of Autoradiography*, 3rd ed. Elsevier, 1979.

Rubbi CP: *Light Microscopy. Essential Data.* Wiley, 1994.

Spencer M: *Fundamentals of Light Microscopy.* Cambridge Univ Press, 1982.

Steward PJ, Polak JM (eds): *Histochemistry: The Widening Horizons of its Applications in Biological Sciences.* Wiley, 1981.

2 Introdução ao Estudo das Células. Citoplasma

Diferenciação celular

As células são as unidades funcionais e estruturais dos seres vivos. Apesar da grande variedade de animais, plantas, fungos, protistas e bactérias, existem somente dois tipos básicos de células: as **procariontes** e as **eucariontes**.

Durante a evolução dos metazoários, as células foram, aos poucos, modificando-se e especializando-se, e passaram a exercer determinadas funções com maior rendimento. O processo de especialização denomina-se **diferenciação celular**. Nele, observa-se uma sequência de modificações bioquímicas, morfológicas e funcionais que transformam uma célula primitiva indiferenciada, que executa apenas as funções celulares básicas, essenciais para a sobrevivência da própria célula, em uma célula capaz de realizar algumas funções com grande eficiência.

A diferenciação celular também é um processo importante durante o desenvolvimento embrionário; por exemplo, precursores da célula muscular se alongam, sintetizam proteínas fibrilares contráteis e dão origem a uma célula adaptada para a conversão eficiente de energia química em trabalho mecânico. Durante a diferenciação, as modificações morfológicas são precedidas pela síntese de grande quantidade de determinadas proteínas; um exemplo é a síntese das proteínas contráteis actina e miosina pelos precursores da célula muscular.

Para saber mais

Células-tronco

Em todos os tecidos algumas células permanecem com grande potencial para se diferenciarem em células especializadas do tecido em que estão localizadas. Essas células não diferenciadas, ou incompletamente diferenciadas, são denominadas células-tronco e sua principal função é se multiplicar por mitoses para substituir as células do tecido que morrem por envelhecimento normal ou são destruídas por processos patológicos. Quando cultivadas *in vitro* no laboratório, as células-tronco podem ser induzidas a se diferenciar em tipos celulares de outros tecidos. Por isso, os pesquisadores estão tentando usar células-tronco de um tecido para corrigir lesões de outros; porém, os resultados práticos, até o momento, ainda são pouco significativos, por motivos que fogem ao escopo deste livro. Trata-se de assunto promissor, fascinante, porém, muito complexo. É possível que no futuro muitas doenças sejam curadas com células-tronco, mas seu uso na prática médica ainda é muito restrito.

Principais componentes das células

As células apresentam duas partes fundamentais: o **citoplasma** e o **núcleo**. Os diversos componentes do citoplasma geralmente não são vistos nos preparados comuns, corados pela hematoxilina-eosina. Nesses preparados o citoplasma aparece róseo e o núcleo fortemente tingido em azul-escuro.

Citoplasma

O componente mais externo do citoplasma é a **membrana plasmática**, ou **plasmalema**, que é o limite entre o meio intracelular e o ambiente extracelular. No citoplasma se localizam o **citoesqueleto**, as **organelas** e os **depósitos** ou **inclusões**, geralmente temporários, de hidratos de carbono, proteínas, lipídios ou pigmentos. São exemplos de organelas as **mitocôndrias**, o **retículo endoplasmático**, o **complexo ou aparelho de Golgi**, os **lisossomos** e os **peroxissomos**. O espaço entre as organelas e os depósitos é preenchido pela **matriz citoplasmática** ou **citosol**, de consistência variável entre um sol e um gel, contendo diversas substâncias, como aminoácidos, proteínas, outras macromoléculas, nutrientes energéticos e íons. Embora se considere a membrana como o limite externo da célula, na realidade existe continuidade entre o interior da célula e moléculas extracelulares. A membrana plasmática contém proteínas denominadas **integrinas** que se ligam a filamentos do citoesqueleto localizados no citoplasma e a macromoléculas extracelulares. Por meio dessas ligações, existe uma troca constante de influências nos dois sentidos, entre o citoplasma e o meio extracelular.

O citoplasma das células eucariontes é dividido em compartimentos por membranas que regulam o trânsito intracelular de íons e moléculas. Esses compartimentos criam microambientes intracelulares, o que aumenta muito o rendimento das atividades celulares.

Membrana plasmática

A **membrana plasmática** ou **plasmalema** tem a espessura de 7,5 a 10 nm e, ao microscópio eletrônico, aparece como uma estrutura trilaminar, denominada **unidade de membrana** (Figuras 2.1 a 2.4), assim chamada porque essa estrutura é comum a todas as membranas existentes nas células. As membranas celulares são compostas, principalmente, por duas camadas de moléculas de fosfolipídios, com seus grupamentos não polares (hidrofóbicos) voltados para o centro da membrana. Os grupamentos polares (hidrofílicos) desses lipídios ficam nas duas superfícies da membrana (Figura 2.1). Aparentemente, o aspecto trilaminar das membranas celulares é devido à deposição de ósmio durante a preparação do corte sobre esses grupamentos hidrofílicos localizados nas superfícies das membranas (Figura 2.1). Além dos fosfolipídios que, em meio aquoso, espontaneamente se organizam em bicamada, sem gasto de energia, as membranas celulares contêm outros lipídios, como glicolipídios e colesterol.

Nas membranas, a composição lipídica de cada metade da bicamada é diferente, criando uma assimetria. Nas hemácias, por exemplo, existe maior abundância de fosfatidilcolina e esfingomielina na camada externa, enquanto fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina concentram-se mais na metade interna. Os glicolipídios têm cadeias de oligossacarídios que se projetam para fora, a partir da superfície celular, contribuindo para acentuar a assimetria da membrana plasmática.

O microscópio eletrônico confirmou que as moléculas **proteicas** se inserem parcial ou totalmente na membrana (Figura 2.3). Algumas dessas moléculas são poros funcionais, por onde transitam certos íons e moléculas. Outras proteínas da membrana plasmática são **receptores** de hor-

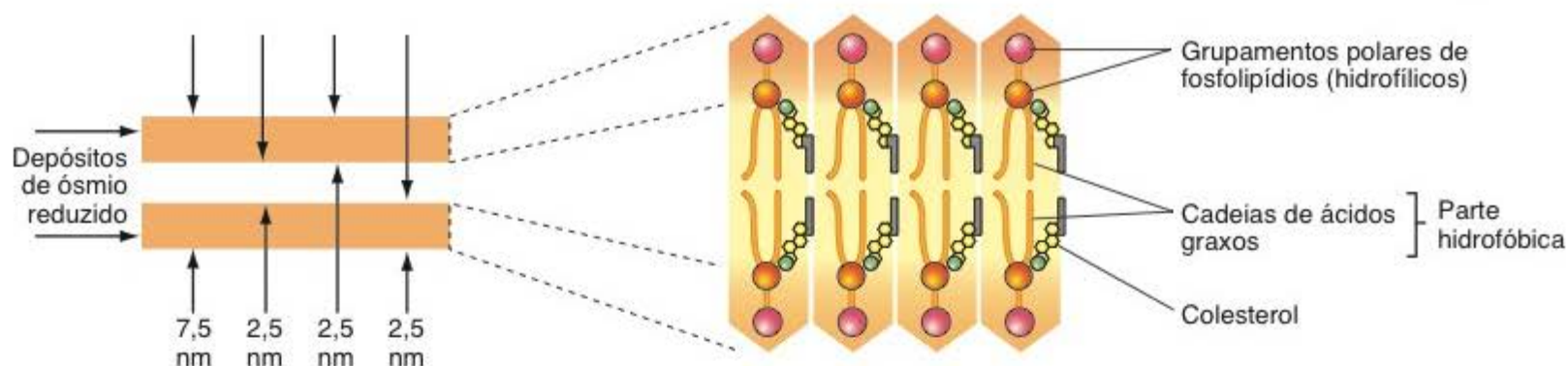



Figura 2.1 Este desenho mostra a bicamada lipídica que constitui as membranas celulares (*direita*). As faixas, *à esquerda*, representam as duas camadas escuras observadas no microscópio eletrônico, causadas pela deposição de ósmio nas porções hidrofílicas das moléculas dos fosfolipídios.

mônios, ou de outras moléculas sinalizadoras, e de macromoléculas estruturais do meio extracelular. Uma função importante da membrana plasmática é a manutenção da constância do meio intracelular, que é diferente do líquido extracelular.

As proteínas, que representam aproximadamente 50% do peso da membrana plasmática (esse percentual varia muito nas outras membranas celulares), podem ser divididas em dois grupos. As **proteínas integrais** estão diretamente incorporadas na estrutura da membrana, enquanto as **proteínas periféricas** estão apenas fracamente associadas à membrana. As proteínas periféricas podem ser facilmente extraídas por meio de soluções salinas, porém as proteínas integrais só podem ser extraídas após a destruição da estrutura da membrana, geralmente por detergentes. Algumas proteínas integrais, denominadas **proteínas transmembrana**, atravessam inteiramente a membrana, formando saliência tanto na face intracelular (citoplasmática) como na superfície externa da membrana. Determinadas proteínas transmembrana contêm moléculas longas e dobradas, que atravessam a membrana diversas vezes. Por isso, as proteínas transmembrana podem ser divididas em **proteínas de passagem única** e **proteínas de passagem múltipla** (Figura 2.4).

Figura 2.2 Esta elétron-micrografia de corte da superfície de célula epitelial ilustra o aspecto da unidade de membrana, com duas linhas escuras separadas por uma faixa clara. Na superfície da membrana, o depósito de material pouco denso é o glicocálice. (100.000×.)

Para saber mais

Modelo do mosaico fluido

A integração das proteínas na membrana depende principalmente da interação dos aminoácidos lipofílicos da superfície da proteína com os lipídios da membrana. Em contrapartida, a posição das proteínas, em relação ao plano da membrana plasmática, geralmente é determinada pela associação com moléculas do citoesqueleto (ver adiante). Quando impulsionadas pelo citoesqueleto as proteínas podem deslizar ao longo do plano da membrana, porque a bicamada lipídica é fluida (Figura 2.5). A distribuição das proteínas em mosaico na bicamada lipídica da membrana plasmática deu origem ao modelo do mosaico fluido para as membranas celulares (Figuras 2.3 e 2.5). Como acontece com os lipídios, a distribuição das proteínas também é diferente nas duas camadas da membrana. Como ocorre com os glicolipídios, a porção glicídica das glicoproteínas também forma saliência para fora da célula.

As proteínas da membrana são sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso, completadas no complexo de Golgi e transportadas para a superfície celular em vesículas (Figura 2.6).

A superfície externa da membrana é recoberta por uma camada mal delimitada, rica em hidratos de carbono, o **glicocálice**, bem visível ao microscópio eletrônico (Figura 2.2). O glicocálice é constituído pelas cadeias glicídicas das glicoproteínas e glicolipídios da membrana e por glicoproteínas e proteoglicanos secretados pela célula. O glicocálice participa do reconhecimento entre as células e da união das células umas com as outras e com as moléculas extracelulares.

As trocas de substâncias entre as células e o meio em que elas vivem têm lugar através da membrana. Moléculas pequenas e alguns íons, como Na^+, K^+ e Ca^{2+}, podem atravessar a membrana plasmática por canais constituídos pelas proteínas integrais. Quando essa travessia não consome energia, diz-se que se trata de **difusão passiva**. Quando consome energia, chama-se **transporte ativo**. Outras vezes a transferência se realiza com a participação de proteínas carreadoras localizadas na membrana, mas sem gasto energético, pelo processo chamado **transporte facilitado**.

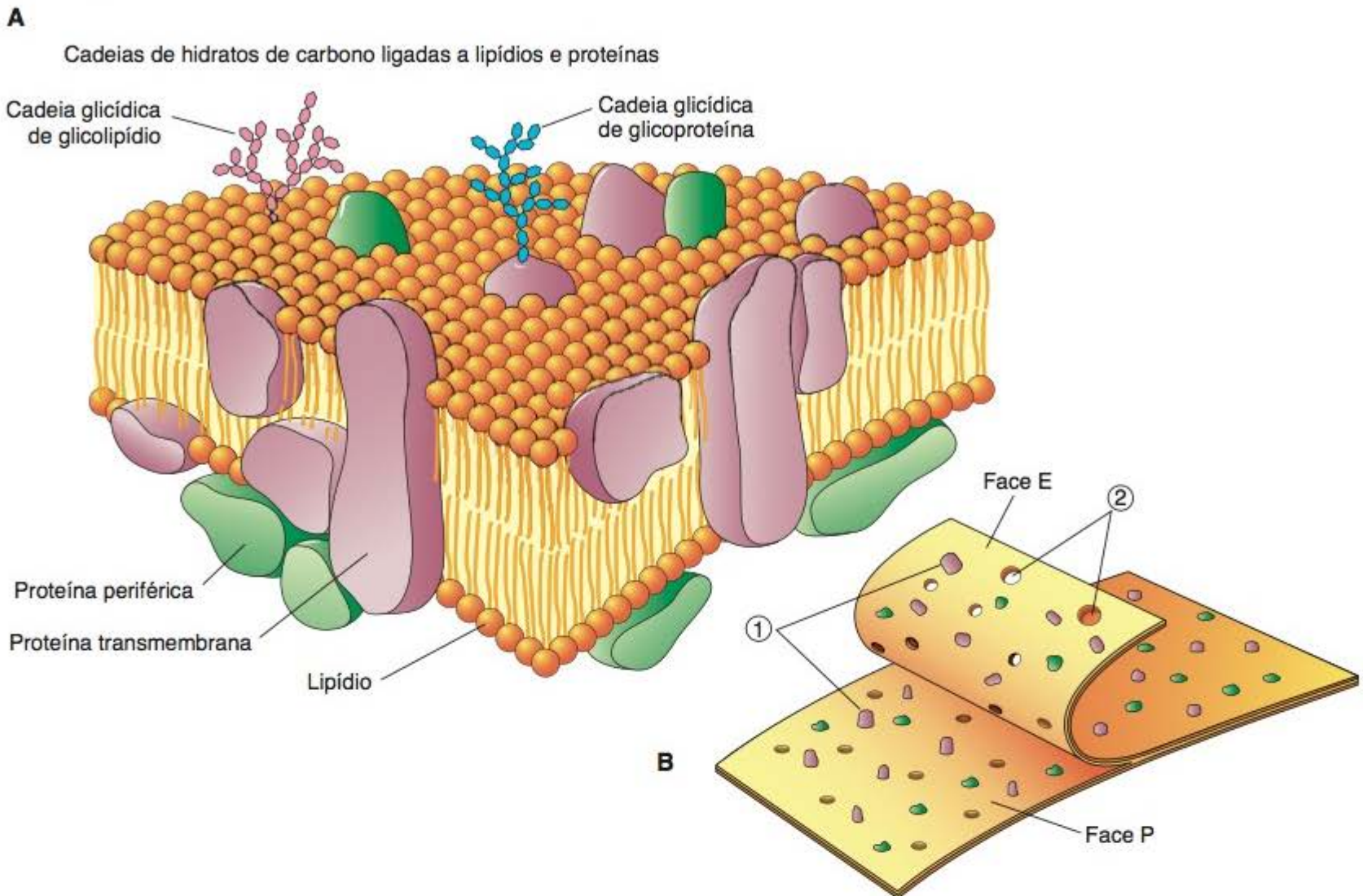



Figura 2.3 A. Ultraestrutura da membrana celular, que consiste em uma camada bimolecular de fosfolipídios com moléculas proteicas nela inseridas. As regiões hidrofóbicas das moléculas lipídicas são alongadas, enquanto suas partes hidrofílicas apresentam-se globosas. Algumas moléculas proteicas atravessam completamente a camada lipídica (proteínas transmembrana), mas outras estão embebidas apenas parcialmente. Na superfície externa da membrana existem moléculas de hidratos de carbono ligadas às proteínas e aos lipídios. Na superfície interna da membrana observam-se proteínas citoplasmáticas ligadas às proteínas da membrana. A porção média das moléculas proteicas contém aminoácidos hidrofóbicos que interagem e ligam-se aos lipídios, ancorando as proteínas na membrana. **B.** Quando a célula é congelada e fraturada (criofratura) ocorre clivagem da membrana. Observe que algumas proteínas (1) da membrana permanecem ligadas a uma superfície, enquanto outras se prendem à superfície oposta. A cada partícula proteica, que forma saliência em uma face, corresponde uma depressão (2) na outra face. A maior parte das proteínas e dos complexos de moléculas proteicas fica ligada ao folheto interno ou P (protoplasmático) da membrana, e um número menor fica ligado ao folheto E (externo) da membrana. No tecido congelado as ligações hidrofílicas são mais rígidas e estáveis, enquanto as interações lipídicas, que são hidrofóbicas, permanecem mais fluidas. Consequentemente, a clivagem ocorre na região hidrofóbica. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Krstić RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. Springer-Verlag, 1979.)

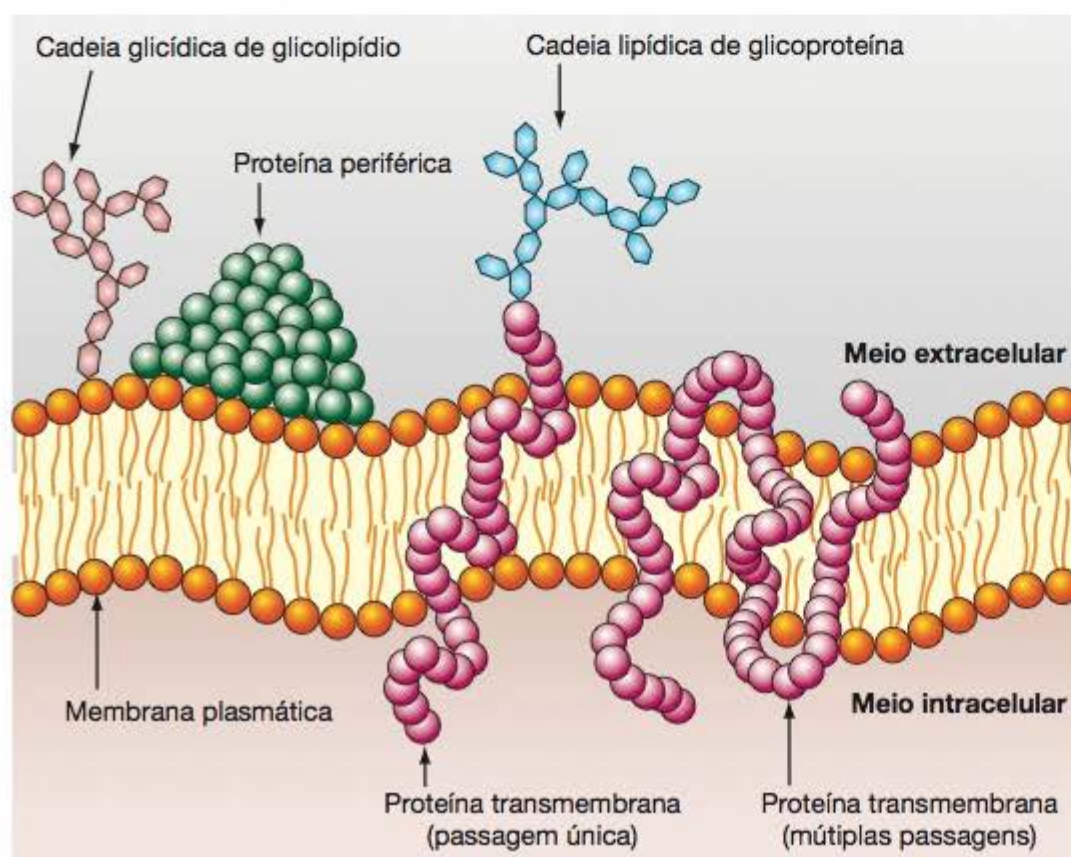



Figura 2.4 Desenho esquemático da estrutura molecular da membrana plasmática. Observe as proteínas transmembrana de passagem única e de múltiplas passagens. O desenho mostra uma proteína periférica na superfície externa da membrana, mas essas proteínas são mais frequentes na superfície interna, como mostra a Figura 2.3.

A

B

C

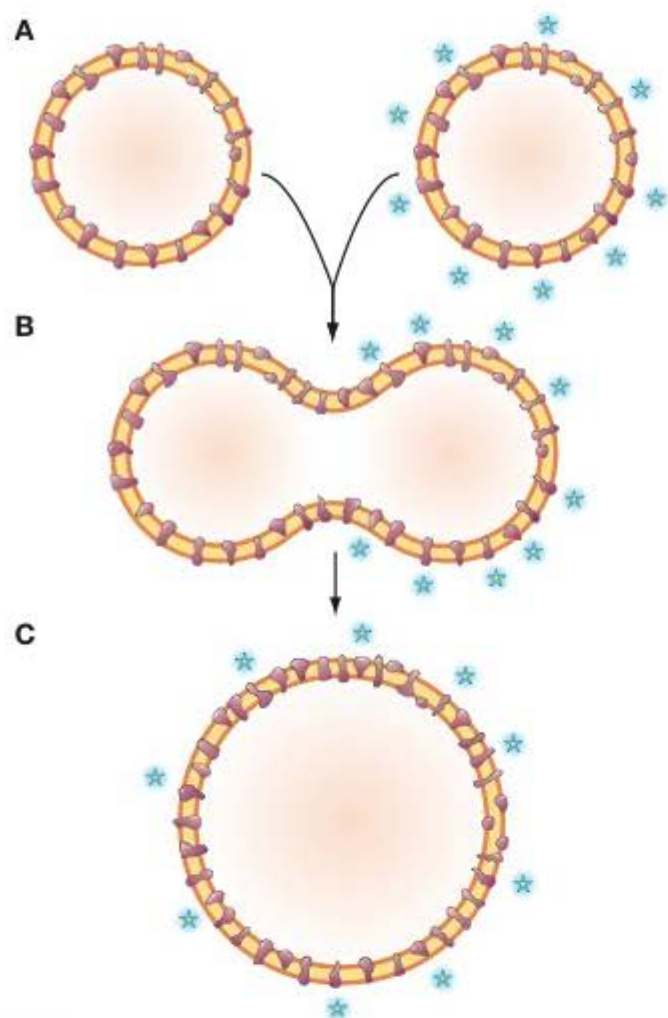



Figura 2.5 O experimento demonstra a fluidez da membrana celular. A membrana plasmática aparece como duas linhas paralelas que representam a porção lipídica na qual estão mergulhadas moléculas proteicas. Nesse experimento, dois tipos de células (**A**) derivadas de culturas (apenas uma com as proteínas marcadas) foram induzidas a se fundirem (**B**). Poucos minutos depois da fusão, as moléculas marcadas (fluorescentes) se espalharam por toda a superfície da nova célula (**C**). No entanto, em muitas células as proteínas transmembrana estão fixadas em seus locais, por meio de ligações com o citoesqueleto.

Histologia aplicada

A fibrose cística (mucoviscidose) é uma doença hereditária causada por defeito no transporte de íons e água pela membrana plasmática, que afeta 1 em cada 2.000 recém-nascidos. O gene responsável localiza-se no cromossomo 7. Na fibrose cística, as secreções exócrinas são muito viscosas, obstruindo os ductos das glândulas (pâncreas, glândulas salivares) e as vias respiratórias, principalmente os brônquios. A obstrução dificulta a passagem das secreções, predispondo os órgãos afetados a infecções locais e a fibroses.

A entrada na célula de macromoléculas e de partículas maiores ocorre em bloco, por meio de processos que envolvem modificações visíveis na membrana plasmática. Essa entrada de material em quantidade denomina-se **endocitose**. **Exocitose** é o processo equivalente, porém, na direção oposta, de dentro para fora da célula. Todavia, do ponto de vista molecular, a endocitose e a exocitose são processos diversos e que dependem da participação de proteínas diferentes. Há três variedades de endocitose: **pinocitose de fase fluida**, **endocitose mediada por receptores** e **fagocitose**.

Pinocitose de fase fluida

Na pinocitose de fase fluida se formam pequenas invaginações da membrana, que envolvem o fluido extracelular e as substâncias nele contidas. As **vesículas de pinocitose** (cerca de 80 nm de diâmetro) destacam-se da membrana pela atividade do citoesqueleto, são puxadas para a profundidade do citoplasma e, na maioria das vezes, fundem-se com lisossomos (ver mais adiante). Nas células endoteliais

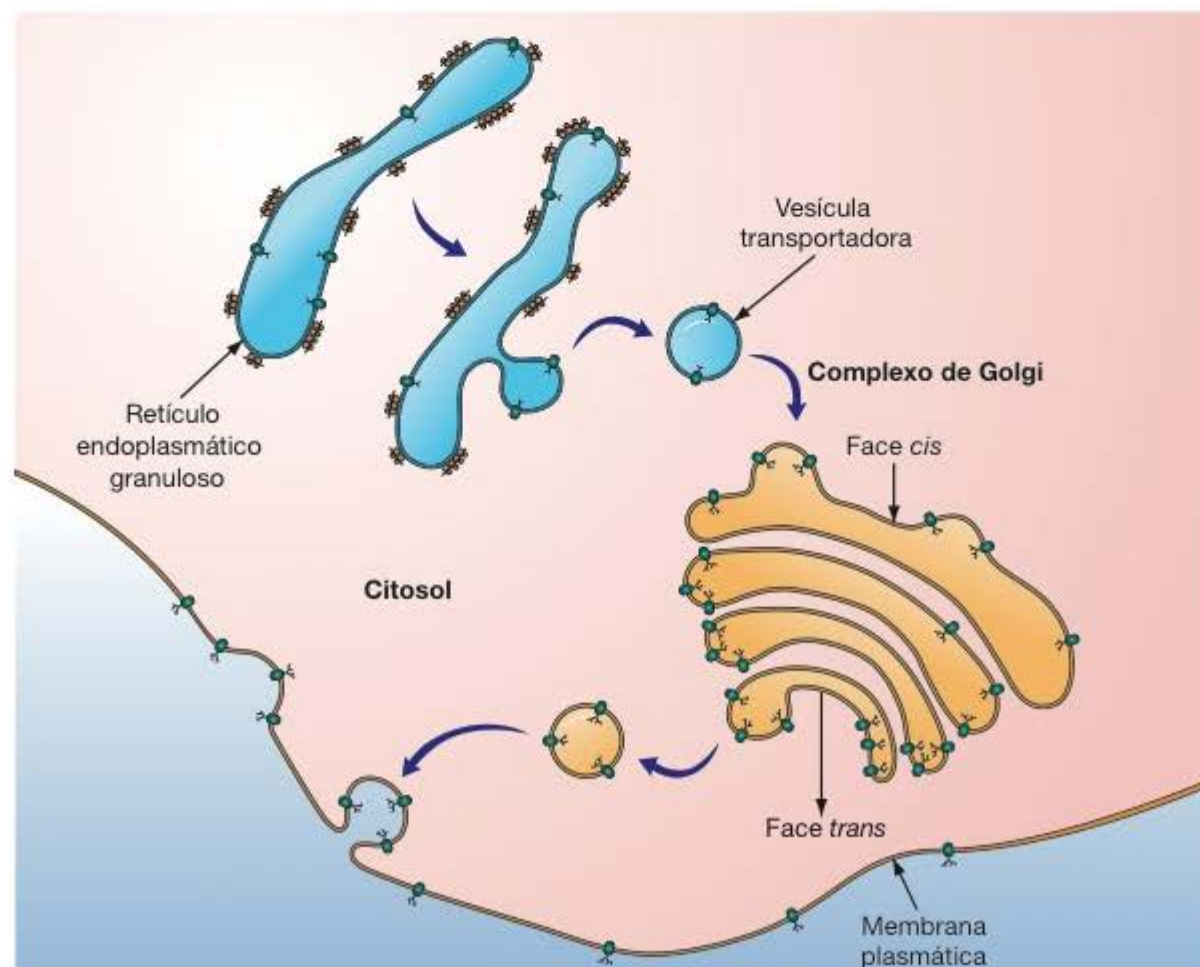



Figura 2.6 As proteínas da membrana plasmática são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso, transportadas em vesículas para o complexo de Golgi, no qual são modificadas, e daí carregadas, novamente em vesículas, para a membrana plasmática. Este exemplo mostra a síntese e o transporte de uma glicoproteína, cuja porção glicídica é aumentada no complexo de Golgi.

dos capilares sanguíneos, as vesículas de pinocitose são impulsionadas pelo citoesqueleto e proteínas motoras até a superfície oposta da célula, onde se fundem com a membrana plasmática e liberam seu conteúdo para o meio extracelular. Nesse caso, a pinocitose tem a função de movimentar moléculas do sangue dos vasos capilares para o meio extracelular dos tecidos.

Endocitose mediada por receptores

A superfície celular contém **receptores** para diversas moléculas, como hormônios proteicos e lipoproteínas de baixa densidade (**LDL**, ***low density lipoproteins***). Esses receptores podem estar espalhados por toda a superfície da célula ou localizados em áreas restritas, denominadas **fossetas cobertas** (*coated pits*). A molécula que tem grande afinidade para determinado receptor é o seu **ligante**. A união do ligante com o receptor ativa moléculas do citoesqueleto; caso os receptores estejam afastados, eles são movimentados na bicamada lipídica, concentrando-se em pequena área da membrana (Figura 2.7). A cobertura da fosseta, que se localiza na face citoplasmática da membrana, compõe-se de várias proteínas, principalmente **clatrina**. A clatrina e proteínas associadas formam uma malha de hexágonos e pentágonos. Arrastadas pelos filamentos do citoesqueleto, as fossetas cobertas se destacam da membrana plasmática e formam as **vesículas cobertas** (*coated vesicles*).

As vesículas cobertas, logo que penetram no citoplasma, perdem o revestimento de clatrina e se fundem com os **endossomos**, um sistema de vesículas e túbulos localizados no citosol, nas proximidades da superfície celular (*early endosomes*) ou mais profundamente (*late endosomes*). Em conjunto, eles formam o **compartimento endossomal**. A membrana de todos os endossomos contém bombas de H^+ que, acionadas pela energia de ATP, acidificam o interior dessa organela (cisternas endossomais). Bombas são proteínas transmembrana transportadoras de íons ou moléculas. As moléculas de clatrina que se separam das vesículas cobertas são levadas para a face interna da membrana plasmática, sendo reutilizadas.

As moléculas contidas nos endossomos podem seguir mais de uma via (Figura 2.7). Os receptores separam-se de seus ligantes em razão da acidez do endossomo e podem retornar à superfície celular para serem reutilizados. Um exemplo (Figura 2.8) são os receptores para as lipoproteínas de baixa densidade ou LDL (ricas em colesterol), que são utilizados diversas vezes. Os ligantes, geralmente, são transferidos para os endossomos mais profundamente situados no citoplasma (*late endosomes*). Em contrapartida, em alguns casos o ligante é devolvido ao meio extracelular para ser utilizado novamente. É o que acontece com o ligante **transferrina**, uma proteína do plasma sanguíneo transportadora de ferro que deixa os íons de ferro dentro da célula e é devolvida ao líquido extracelular, retornando ao sangue. Algumas vezes, o complexo do ligante com o receptor passa dos endossomos para os lisossomos, nos quais são destruídos pelas enzimas lisossomais.

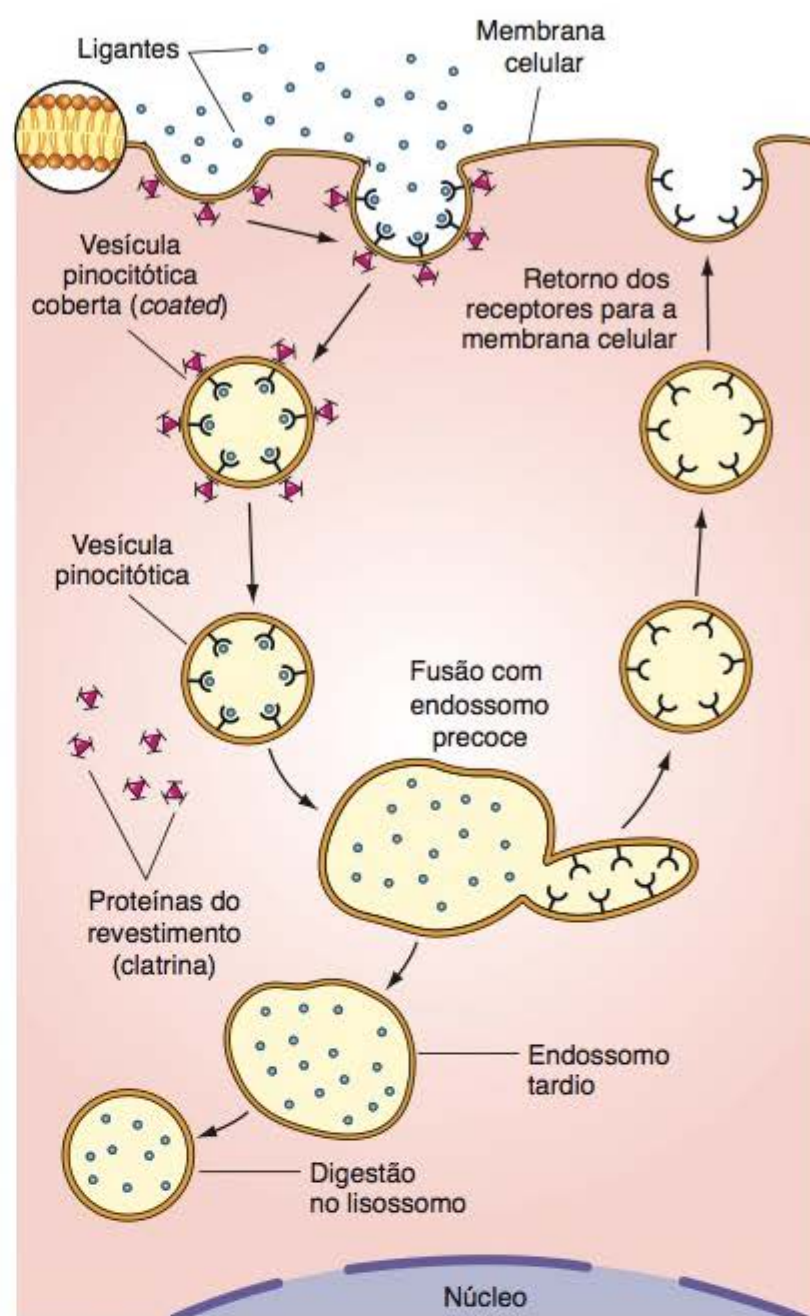



Figura 2.7 Representação esquemática da via endocítica e da reciclagem de membrana. Ligantes, como hormônios e fatores de crescimento, ligam-se a receptores específicos da superfície celular e são internalizados por meio de vesículas de pinocitose recobertas por clatrina e outras proteínas. Após a separação das moléculas envolventes, as vesículas de pinocitose se fundem com o compartimento endossômico, no qual o pH baixo causa a separação entre os ligantes e seus receptores. A membrana com os receptores voltam para a superfície celular, para serem usados novamente. Geralmente, os ligantes são transferidos para lisossomos. Toda a movimentação das vesículas é realizada pela atividade do citoesqueleto e de proteínas motoras.

Fagocitose

Alguns tipos celulares, como os macrófagos e os leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos), são especializados em englobar e eliminar bactérias, fungos, protozoários, células lesionadas e moléculas que se tornaram desnecessárias do meio extracelular. Por exemplo, quando uma bactéria invasora se prende à membrana do macrófago, esta célula emite prolongamentos laminares, chamados **pseudópodos**, que se estendem sobre a bactéria e acabam por englobá-la em um vacúolo intracelular, o **fagossomo**. A fagocitose é um processo que depende da ligação da partícula com receptores da superfície celular. O ligante aderido ao receptor promove modificações na camada citoplasmática localizada logo abaixo da membrana, denominada **camada cortical**.

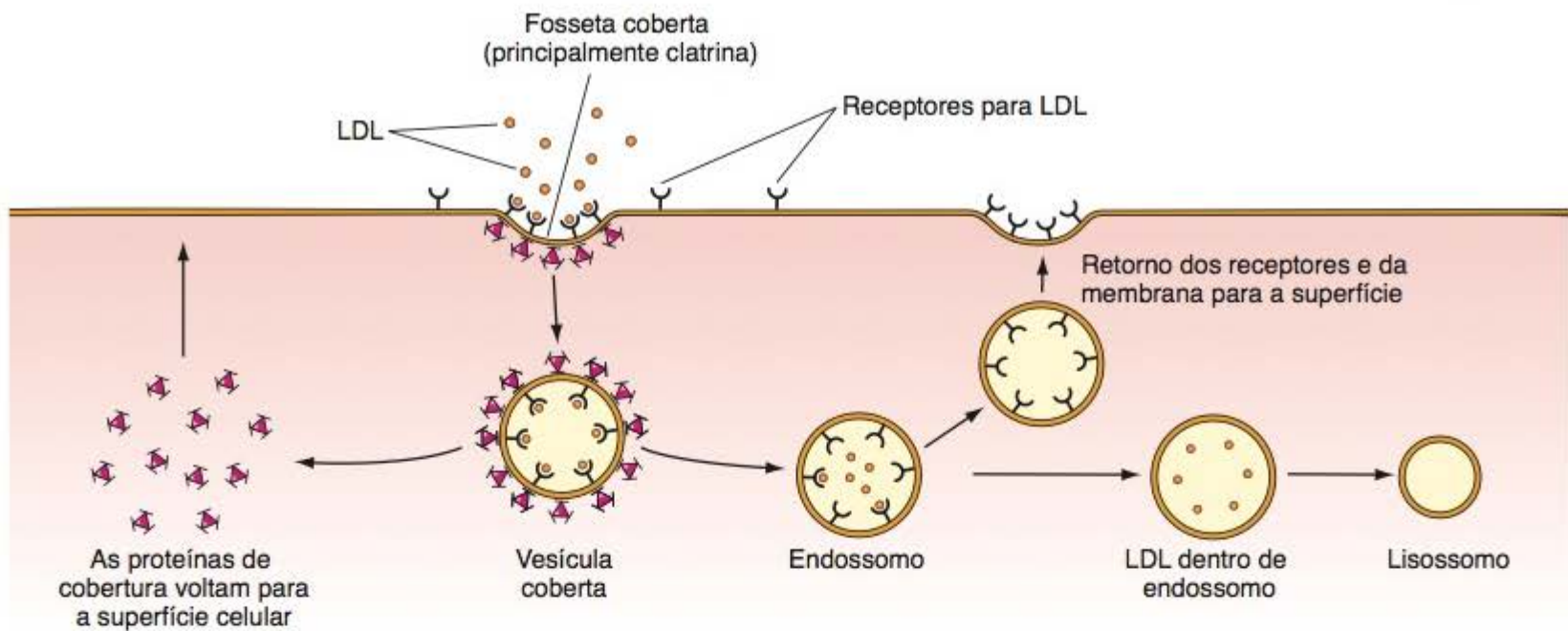



Figura 2.8 A internalização das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) é importante para manter baixa a concentração de LDL nos fluidos extracelulares. LDL, que é rica em colesterol, liga-se com grande afinidade a seus receptores nas membranas celulares. Essa ligação ativa a formação de vesículas de pinocitose a partir das fossetas cobertas. As vesículas logo perdem a cobertura, que é devolvida à face interna da membrana celular. As vesículas, depois de desencapadas, fundem-se com endossomos. Na etapa seguinte, as LDL são transferidas para os lisossomos, nos quais são digeridas, e suas moléculas são aproveitadas pelas células.

Esta camada contém muitos filamentos de actina e, normalmente, tem a consistência de um gel. O complexo ligante-receptor desencadeia um processo mediado por Ca^{2+} que ativa a proteína **gelsolina** e transforma o gel cortical em um sol, tornando possível que a célula emita os pseudópodos da fagocitose. As bordas dos pseudópodos se fundem, formando o fagossomo.

Exocitose consiste na fusão de vesículas citoplasmáticas com a membrana plasmática e na expulsão do conteúdo da vesícula para fora da célula, sem que haja ruptura da superfície celular. Um exemplo típico é a expulsão das moléculas armazenadas nas vesículas das células secretoras, como ocorre nas glândulas salivares e no pâncreas. A exocitose é um processo complexo, porque todas as membranas da célula têm carga negativa, em razão dos radicais fosfato nos fosfolipídios. Por isso, quando estruturas cobertas por membrana se aproximam, elas se repelem, salvo quando existem interações moleculares que determinam o processo de fusão. É o que acontece na exocitose, que é mediada por diversas proteínas específicas (**proteínas fusogênicas**).

Na exocitose há fusão da membrana da vesícula citoplasmática com a membrana plasmática, porém na endocitose se forma uma vesícula utilizando porções da membrana plasmática. Assim, na exocitose a superfície celular ganha membrana, e na endocitose, perde. As porções de membrana retiradas pela endocitose retornam à membrana plasmática pela exocitose, formando-se um **fluxo de membrana** (Figuras 2.7 e 2.8).

Captação de sinais

As células dos organismos multicelulares se comunicam para organizar o crescimento dos tecidos e a proliferação mitótica e coordenar as funções dos diversos órgãos. Muitas células podem estabelecer junções comunicantes (Capítulo 4) que possibilitam a troca de íons e pequenas moléculas entre células contíguas. Pelos canais das junções comunicantes, moléculas sinalizadoras passam diretamente de uma célula para a outra, sem atravessar o meio extracelular.

As moléculas sinalizadoras extracelulares participam de três tipos de comunicação. Na **sinalização endócrina**, as moléculas sinalizadoras são chamadas hormônios e chegam às células-alvo transportadas pelo sangue. Células-alvo são aquelas que têm receptores para um determinado sinal químico. Na **sinalização parácrina** as moléculas agem apenas no local, atuando em células que estão próximas, sendo rapidamente inativadas. Quando a secreção parácrina atua sobre o mesmo tipo celular que a sintetizou, recebe o nome de **sinalização autócrina**. O terceiro tipo de comunicação por sinais extracelulares é a **sinalização sináptica**, exclusiva do tecido nervoso, em que moléculas neurotransmissoras agem nos contatos celulares especializados denominados **sinapses** (Capítulo 9).

Cada célula tem um conjunto diferente de proteínas receptoras (Figura 2.9), o qual torna possível à célula responder às moléculas sinalizadoras de uma maneira específica e pré-programada.

As moléculas sinalizadoras diferem quanto à solubilidade na água. As moléculas pequenas e **hidrofóbicas** (lipossolúveis), como os hormônios esteroides e os da tireoide, difundem-se através da membrana celular e ativam proteínas receptoras localizadas dentro das células. Ao contrário, as moléculas sinalizadoras **hidrofílicas**, incluindo os neurotransmissores, a maioria dos hormônios e muitos mediadores químicos de ação local (secreção parácrina), ativam proteínas receptoras localizadas na superfície da célula-alvo. Esses receptores são proteínas que atravessam toda a espessura da membrana celular

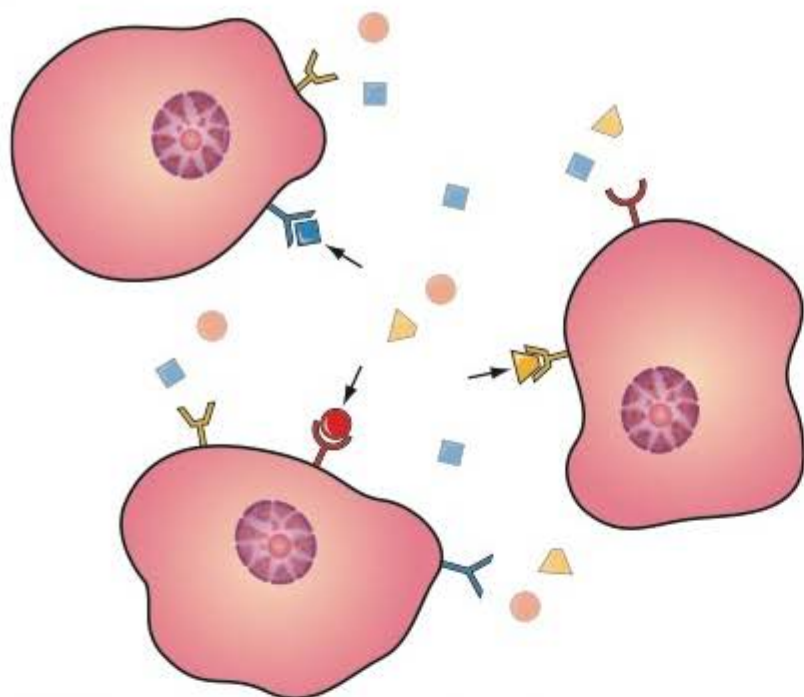



Figura 2.9 As células respondem aos sinais químicos de acordo com os receptores que contêm. Este desenho esquemático mostra três células com receptores diferentes e o meio extracelular contendo muitos ligantes, que interagem apenas com os receptores apropriados. Como o meio extracelular contém grande variedade de moléculas em baixa concentração, é essencial que os ligantes e respectivos receptores não somente sejam complementares, mas também tenham grande afinidade.

(proteínas transmembrana) e passam a informação recebida para moléculas intermediárias citoplasmáticas que retransmitem o sinal até seu destino intracelular final. Dentre as proteínas intermediárias associadas a receptores da superfície celular, as mais estudadas são as **proteínas G**, que receberam essa designação porque se combinam com nucleotídios da **g**uanina (GDP ou GTP). Quando o "primeiro mensageiro" (hormônio, secreção parácrina, neurotransmissor) prende-se ao receptor, ocorre uma

Histologia aplicada

Diversas doenças se devem a defeitos nos receptores. Por exemplo, pseudo-hipoparatireoidismo e um tipo de nanismo são decorrentes de defeitos ou da falta dos receptores para paratormônio e para hormônio do crescimento, respectivamente. Nos portadores dessas doenças, os hormônios são produzidos, mas as células-alvo não respondem pela falta dos receptores adequados.

Outro exemplo é a deficiência de receptores para LDL na superfície celular. Na maioria desses casos, existe uma alteração genética autossomal dominante. Não sendo captado pelas células, o teor de LDL (contendo colesterol) aumenta no plasma sanguíneo.

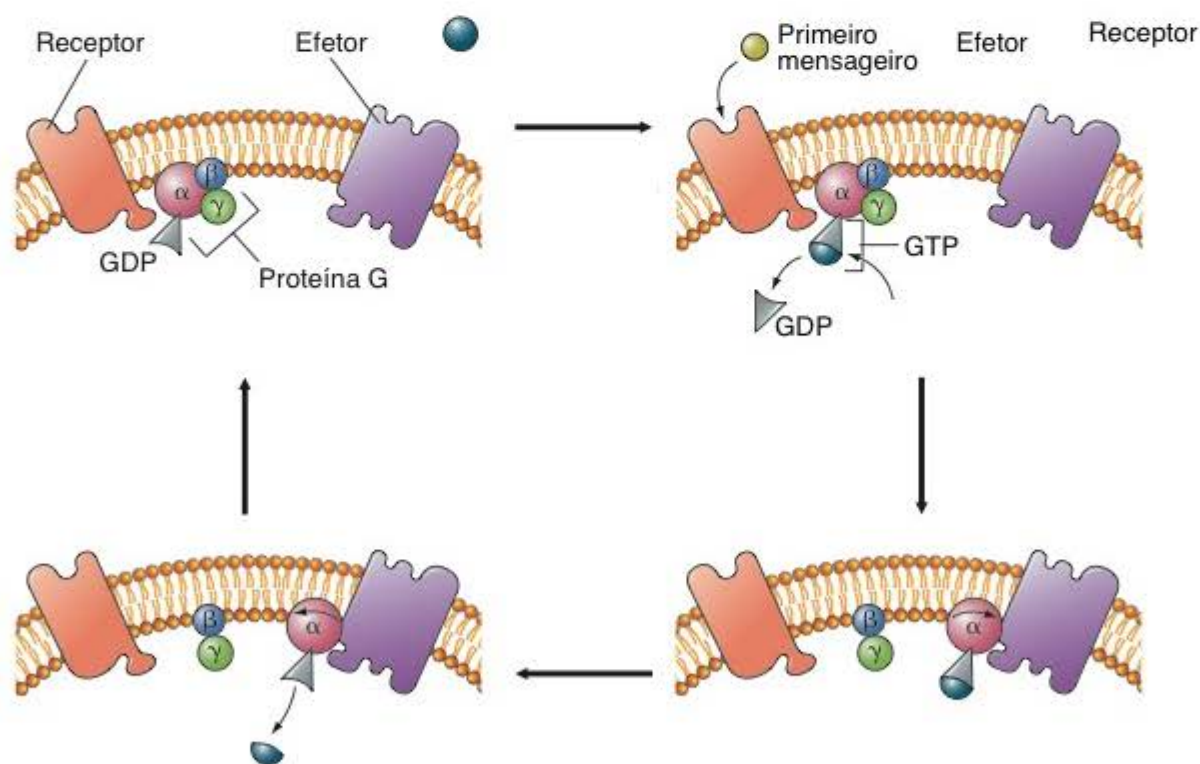



Figura 2.10 Este diagrama mostra como as proteínas G ligam e desligam os efetores intracelulares. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Linder M, Gilman AG: G proteins. *Sci Am* 1992:**267**; 56.).

modificação conformacional no receptor que ativa o complexo da proteína G com GDP (Figura 2.10). Há transformação de GDP em GTP e liberação da subunidade alfa da proteína G, que atua sobre os efetores. Frequentemente, o efetor é uma enzima que converte um precursor inativo em um segundo mensageiro ativo, que se difunde no citoplasma. O segundo mensageiro dispara uma cascata de reações moleculares que levam a uma modificação no comportamento celular.

Para saber mais

Captação de sinais por receptores intracelulares

Os hormônios esteroides são pequenas moléculas hidrofóbicas (solúveis em lipídios) que são transportadas no sangue conjugadas reversivelmente a proteínas do plasma. Uma vez liberados de suas proteínas carreadoras, os esteroides se difundem pela membrana plasmática da célula-alvo e se combinam de modo reversível com proteínas receptoras específicas localizadas no núcleo e no citoplasma. Quando o hormônio se combina com o receptor, este é ativado e adquire alta afinidade para sequências específicas do DNA que atuam como estimuladores da transcrição gênica e aumentam a transcrição de genes específicos. Cada hormônio esteroide é reconhecido por um membro diferente de uma família de proteínas receptoras. Os hormônios da tireoide são aminoácidos modificados, lipofílicos, que atuam também em receptores intracelulares.

Mitocôndrias

As mitocôndrias (Figura 2.11) são organelas esféricas ou alongadas, medindo de 0,5 a 1,0 μm de largura e até 10 μm de comprimento. Sua distribuição na célula varia, tendendo a se acumular nos locais do citoplasma em que o gasto de energia é mais intenso, por exemplo, no polo apical das células ciliadas, na peça intermediária dos espermatozoides e na base das células transportadoras de íons (Figura 4.27). Essas organelas transformam a energia química contida nos metabólitos citoplasmáticos em energia facilmente utilizável pela célula. Aproximadamente 50% dessa energia é armazenada nas ligações fosfato do **ATP**, ou **adenosina trifosfato**, e os 50% restantes são dissipados sob a forma de calor, utilizado para manter a temperatura do corpo. A atividade da enzima ATPase, muito comum nas células, libera a energia armazenada no ATP quando a célula dela necessita para realizar trabalho, seja osmótico, mecânico, elétrico, químico ou de outra natureza.

As mitocôndrias mostram, ao microscópio eletrônico, uma estrutura característica (Figuras 2.12 e 2.13A). São constituídas por duas membranas. A membrana interna apresenta projeções para o interior da organela, as **cristas mitocondriais**. Essas duas membranas delimitam dois compartimentos. O localizado entre as duas membranas denomina-se **espaço intermembranoso**; o outro compartimento é limitado pela membrana interna e contém a **matriz mitocondrial**. Na maioria das mitocôndrias as cristas têm um aspecto achatado, como prateleiras, mas as células que sintetizam esteroides, como as das glândulas

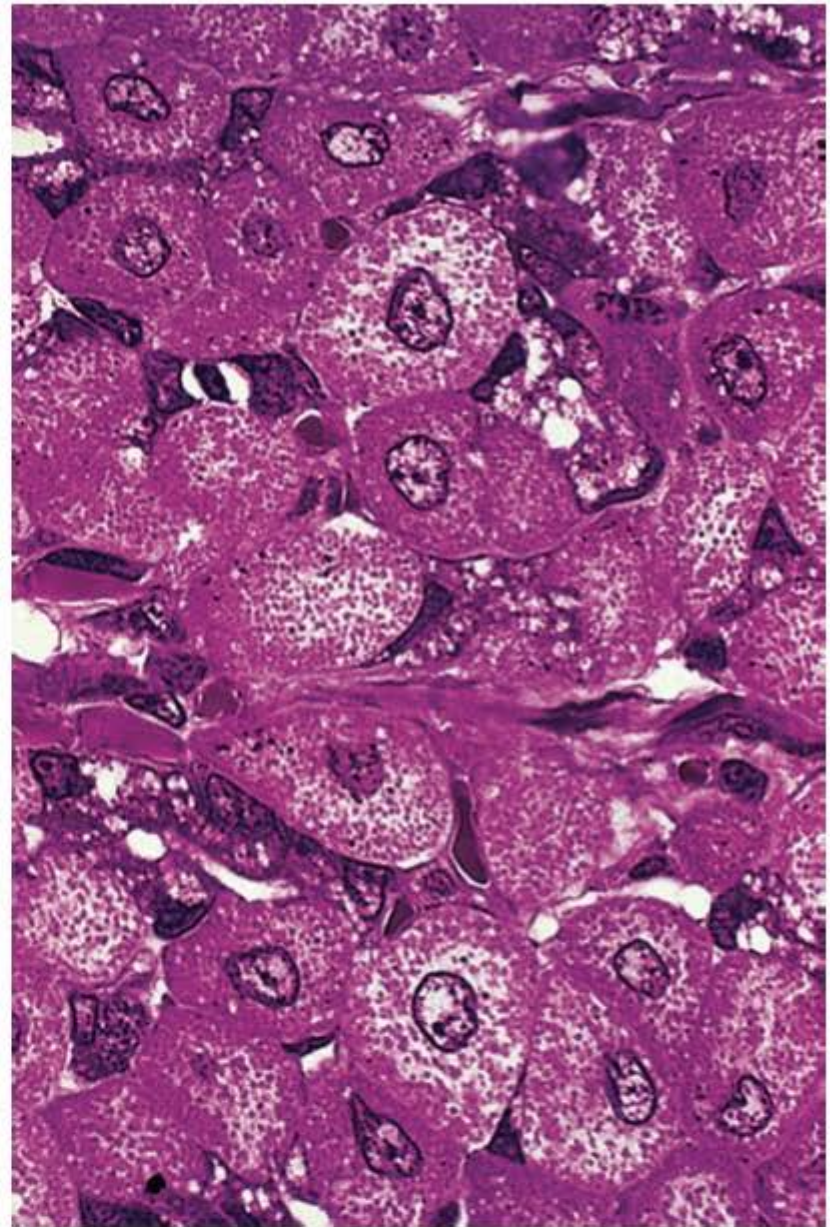



Figura 2.11 Fotomicrografia do revestimento interno do estômago. As células maiores mostram muitas mitocôndrias no citoplasma. Também podem ser vistos os núcleos, localizados no centro dessas células. (Grande aumento.)

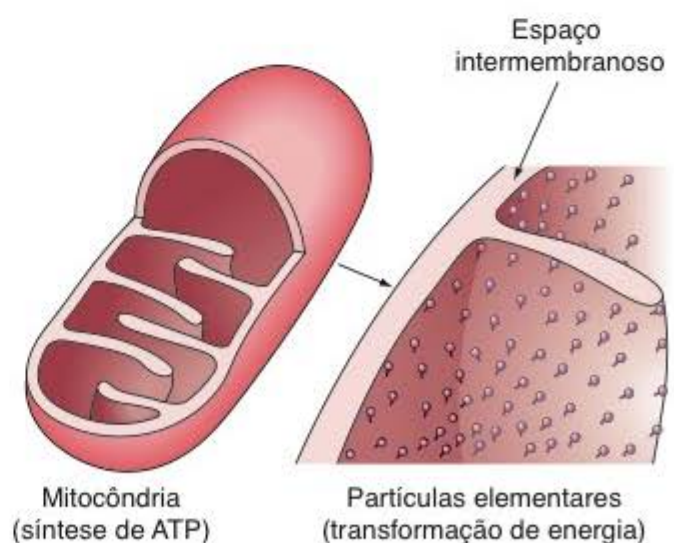



Figura 2.12 Representação tridimensional de uma mitocôndria, com suas cristas que penetram o espaço ocupado pela matriz mitocondrial. Note as duas membranas, que formam a mitocôndria e também delimitam o espaço intermembranoso. A superfície interna da mitocôndria apresenta as partículas elementares, em que ocorrem transformações de energia para formar ATP.

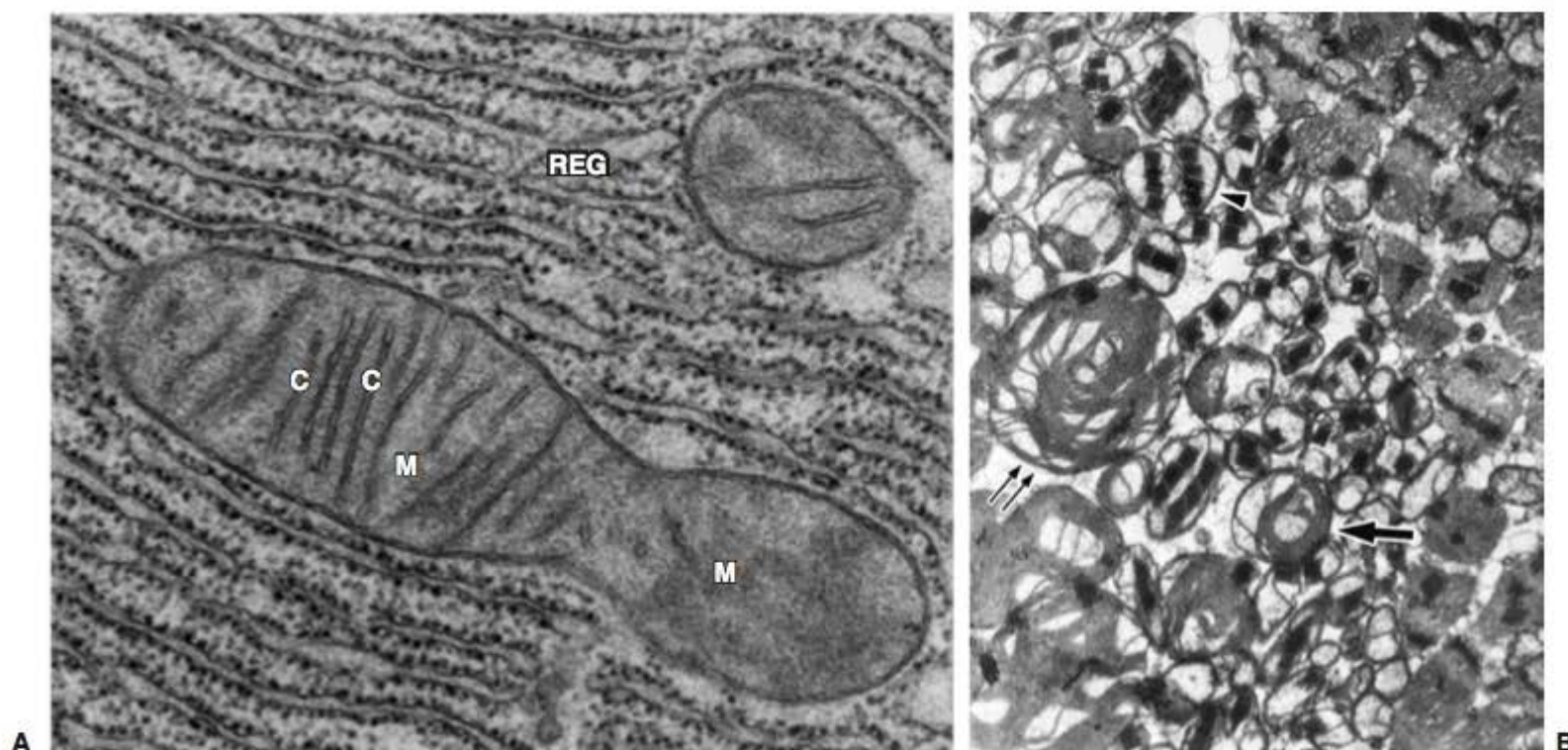



Figura 2.13 Labilidade estrutural das mitocôndrias demonstrada pela microscopia eletrônica. **A.** No centro da micrografia se observa uma mitocôndria, com suas membranas, cristas (C) e matriz (M). Notam-se também numerosas cisternas achatadas do retículo endoplasmático granuloso (REG), com ribossomos na superfície citoplasmática. (50.000×.) **B.** Micrografia eletrônica do músculo estriado esquelético de um portador de miopatia mitocondrial. As mitocôndrias estão altamente modificadas (*setas*), e mostram acentuada distensão da matriz (*ponta de seta*).

adrenais (Capítulo 4), apresentam também cristas tubulares. As cristas aumentam a superfície da membrana interna da mitocôndria e contêm as enzimas e outros componentes da fosforilação oxidativa e do sistema transportador de elétrons.

A degradação inicial das moléculas de glicídios, lipídios e proteínas é feita no citosol. O produto final dessas vias extramitocondriais produz **acetil-coenzima A (acetil-CoA)**, que entra nas mitocôndrias e combina-se com o ácido oxalacético para formar ácido cítrico, dando início ao ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs). Nesse ciclo energético há várias reações de descarboxilação que produzem CO_2 e quatro pares de H^+ que são removidos por reações específicas catalisadas por desidrogenases. Os íons H^+ reagem com oxigênio para formar H_2O. Pela atividade dos citocromos **a**, **b** e **c**, da coenzima Q, e da citocromo oxidase, o **sistema transportador de elétrons**, localizado na membrana mitocondrial interna, libera energia que é capturada para formar ATP, a partir de ADP e fosfato inorgânico. Em condições aeróbias, a glicólise extramitocondrial mais o ciclo do ácido cítrico e o sistema transportador de elétrons originam 36 mols de ATP por cada mol de glicose. Esse rendimento é 18 vezes maior do que o obtido pela glicólise realizada em condições anaeróbias.

As partículas arredondadas de mais ou menos 9 nm de diâmetro, denominadas **partículas elementares**, que se prendem por um pedúnculo à face interna da membrana mitocondrial interna (Figura 2.12), contêm as enzimas da fosforilação de ADP em ATP, utilizando fosfato inorgânico e energia. A teoria mais aceita sobre o funcionamento das mitocôndrias (teoria quimiosmótica) admite que a síntese de ATP ocorre às expensas de um fluxo de prótons através das partículas elementares (Figura 2.14).

A quantidade de mitocôndrias e o número de cristas por organela são proporcionais ao metabolismo energético das células. As que consomem muita energia, como é o caso das células do músculo estriado cardíaco, têm grande quantidade de mitocôndrias, com elevado número de cristas.

Entre as cristas mitocondriais existe uma matriz amorfa, rica em proteínas e contendo pequena quantidade de DNA e de RNA. Muitas vezes, a matriz apresenta grânulos esféricos e densos aos elétrons, ricos em Ca^{2+}, cuja função pode estar relacionada com a regulação de enzimas da matriz, ou então com a necessidade de ser mantida baixa a concentração desse cátion no citosol. Embora não seja o reservatório principal desse cátion, a mitocôndria transfere para sua matriz o excesso de Ca^{2+} quando o teor desse cátion se eleva muito no citosol. Além das enzimas do ciclo do ácido cítrico, a matriz mitocondrial contém as enzimas que participam da β-oxidação dos ácidos graxos, tendo papel importante nesse processo metabólico. Os peroxissomos também tomam parte na β-oxidação dos ácidos graxos, porém, em proporção menor do que as mitocôndrias.

O DNA das mitocôndrias se apresenta como **filamentos duplos** e **circulares**, semelhantes aos cromossomos das bactérias. Esses filamentos são sintetizados na mitocôndria, e sua duplicação é independente do DNA do núcleo celular. As mitocôndrias contêm os três tipos de RNA: RNA ribossomal (rRNA), RNA mensageiro (mRNA) e RNA de transferência (tRNA). Seus ribossomos são menores do que os do citosol e semelhantes aos das bactérias. As mitocôndrias sintetizam proteínas, porém, devido à pequena quantidade de DNA mitocondrial, apenas algumas proteínas são produzidas localmente. A maioria delas é sintetizada em polirribossomos livres no citosol. Essas proteínas têm uma pequena sequência de aminoácidos, que é um sinal indi-

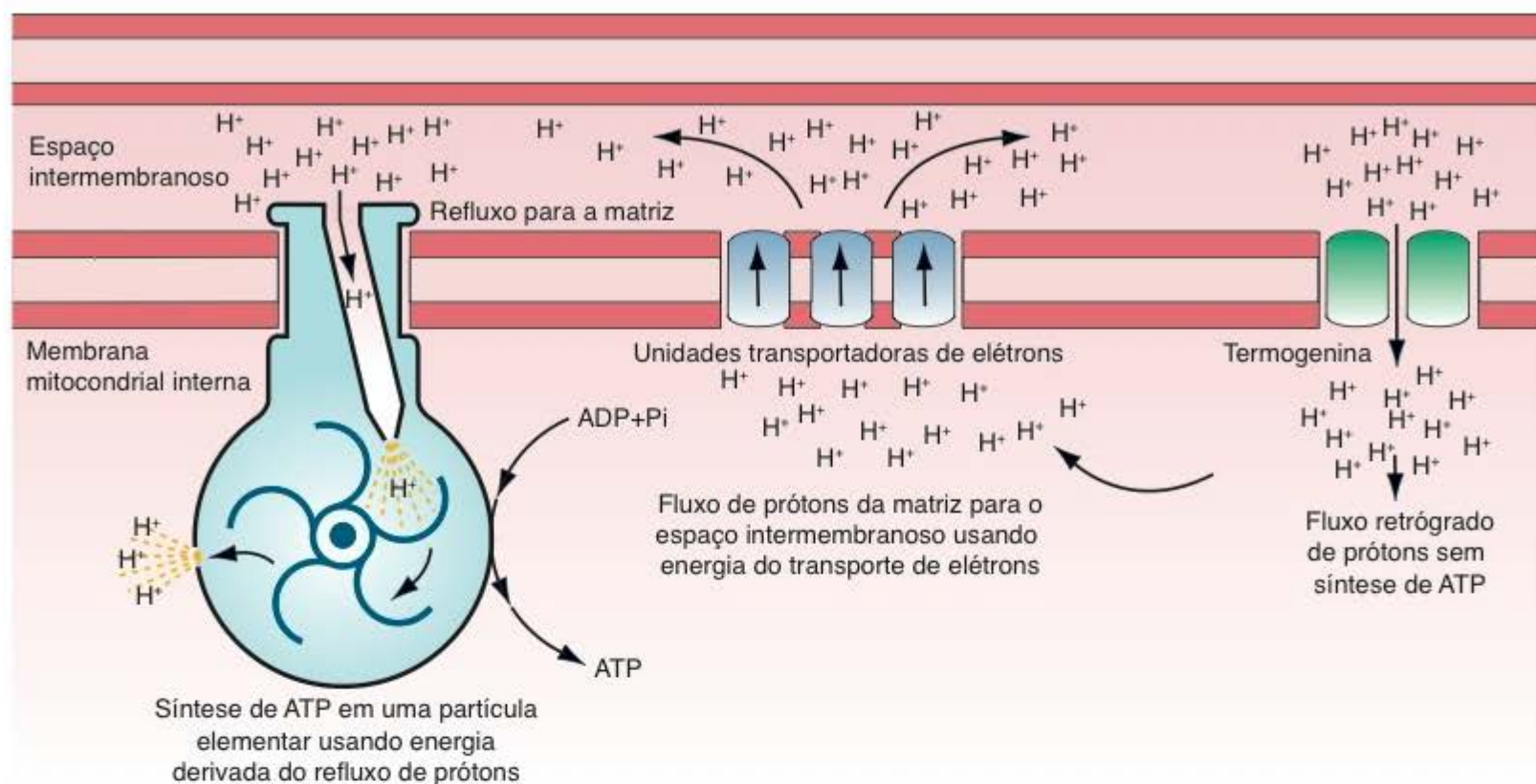



Figura 2.14 Teoria quimiosmótica da formação de ATP nas mitocôndrias. *Ao centro*, observa-se a formação de um fluxo de elétrons da matriz para o espaço intermembranoso às expensas da energia do sistema transportador de elétrons localizado na membrana interna da mitocôndria. *À esquerda*, metade da energia derivada do refluxo de prótons produz ATP; a energia restante produz calor. *À direita*, a proteína termogenina, encontrada nas mitocôndrias do tecido adiposo multilocular (Capítulo 6), forma um caminho livre para o refluxo dos elétrons; esse refluxo dissipa a energia sob a forma de calor, sem produção de ATP.

cando seu destino, e são transferidas para as mitocôndrias por meio de um processo que requer energia.

Na mitose, cada célula-filha recebe aproximadamente metade das mitocôndrias da célula-mãe. Nas células-filhas, e sempre que é necessário, novas mitocôndrias se podem formar pelo crescimento, seguido de divisão da organela por fissão.

As mitocôndrias têm algumas características em comum com as bactérias, e, por isso, muitos pesquisadores admitem que elas se originaram de uma bactéria ancestral aeróbia que se adaptou a uma vida endossimbiótica em uma célula eucariótica. Endossimbiose é a simbiose intracelular.

Histologia aplicada

Existem várias doenças, geralmente com disfunção muscular, que são decorrentes de defeitos nas mitocôndrias. Por apresentarem metabolismo energético muito elevado, as células (fibras) musculares esqueléticas são muito sensíveis aos defeitos mitocondriais. Um dos primeiros sinais dessas doenças é a ptose (queda) da pálpebra superior, que geralmente é seguida de dificuldades para deglutir e fraqueza dos membros inferiores. São doenças hereditárias, causadas por mutações no DNA mitocondrial ou no DNA nuclear. No primeiro caso, a herança é exclusivamente materna, porque as mitocôndrias do embrião são todas derivadas do óvulo, sem participação do espermatozoide. No segundo caso, quando a mutação ocorre no DNA do núcleo celular, a herança pode ser materna ou paterna. Geralmente, nessas doenças, as mitocôndrias apresentam acentuadas alterações morfológicas (Figura 2.13B).

Ribossomos

Os ribossomos são pequenas partículas elétron-densas, medindo 20 a 30 nm, compostas de quatro tipos de RNA ribossomal (rRNA) e cerca de 80 proteínas diferentes. Há dois tipos de ribossomos: um tipo é encontrado nas células procariontes (bactérias), cloroplastos e mitocôndrias; o outro tipo ocorre em todas as células eucariontes. Ambos os tipos de ribossomos são constituídos por duas subunidades de tamanhos diferentes. Nas células eucariontes, a maior parte do RNA das duas subunidades (rRNA) é sintetizada no nucléolo. As proteínas são todas sintetizadas no citoplasma, migram para o núcleo através dos poros nucleares (Capítulo 3) e se associam aos rRNA. Depois de prontas, a subunidade menor e a maior, separadas, saem do núcleo pelos poros nucleares, passando para o citoplasma, no qual exercerão suas funções. Em razão dos numerosos grupamentos fosfato do rRNA, os ribossomos são basófilos. Por isso, os locais do citoplasma que são ricos em ribossomos se coram intensamente pelos corantes básicos como o azul de metileno e o azul de toluidina. Esses locais basófilos se coram também pela hematoxilina.

Polirribossomos são grupos de ribossomos unidos por uma molécula de RNA mensageiro (Figura 2.15A). A mensagem contida no mRNA é o código para a sequência de aminoácidos na molécula proteica que está sendo sintetizada, e os ribossomos desempenham um papel importante na decodificação, ou tradução, da mensagem para a síntese proteica. Muitas proteínas, como as que se destinam ao citosol, mitocôndrias e peroxissomos, são produzidas em polirribossomos que permanecem isolados no citosol.

Os polirribossomos que traduzem mRNA que codificam proteínas para serem segregadas nas cisternas do retículo endoplasmático granuloso se prendem à membrana do retículo pelo lado das subunidades maiores de seus ribossomos, quando estão produzindo as respectivas proteínas (Figura 2.15B). Essas proteínas podem ser secretadas, como as enzimas das glândulas salivares e do pâncreas, ou armazenadas na célula, como as enzimas dos lisossomos e dos grânulos dos leucócitos. Outras proteínas, como as proteínas integrais das membranas celulares, também são sintetizadas em polirribossomos que se prendem ao retículo endoplasmático granuloso (Figura 2.6).

Retículo endoplasmático

O retículo endoplasmático é uma rede intercomunicante de vesículas achatadas, vesículas redondas e túbulos, formada por uma membrana contínua e que delimita um espaço muito irregular, a **cisterna do retículo endoplasmático**. Os cortes dão a impressão de que as cisternas são separadas, mas o estudo de células inteiras pela microscopia eletrônica de alta resolução revelou que elas são contínuas (Figura 2.16). Em alguns locais, a superfície citosólica (externa) da membrana está recoberta por polirribossomos que sintetizam proteínas que são injetadas nas cisternas. Isso possibilita a distinção entre dois tipos de retículo endoplasmático: o **granuloso** e o **liso**.

Figura 2.16 O retículo endoplasmático é uma rede de canais e sáculos intercomunicantes, constituídos por uma membrana contínua. O retículo endoplasmático liso (*parte anterior do desenho*) não apresenta ribossomos, porém o retículo endoplasmático granuloso tem muitos ribossomos presos à sua superfície. Além disso, note que as cisternas do retículo endoplasmático granuloso têm a forma de sáculos, enquanto as do retículo endoplasmático liso são tubulares.

Retículo endoplasmático granuloso

O retículo endoplasmático **granuloso** (**REG**) é abundante nas células especializadas na secreção de proteínas, como as células acinosas do pâncreas (enzimas digestivas), fibroblastos (colágeno) e plasmócitos (imunoglobulinas). O retículo endoplasmático granuloso consiste em cisternas saculares ou achatadas (Figura 2.13), limitadas por membrana que é contínua com a membrana externa do envelope nuclear. A designação retículo endoplasmático granuloso decorre da existência de polirribossomos na superfície citosólica da membrana (Figuras 2.16 e 2.17). Os polirribossomos também conferem basofilia a essa variedade do retículo endoplasmático, quando estudado ao microscópio óptico.

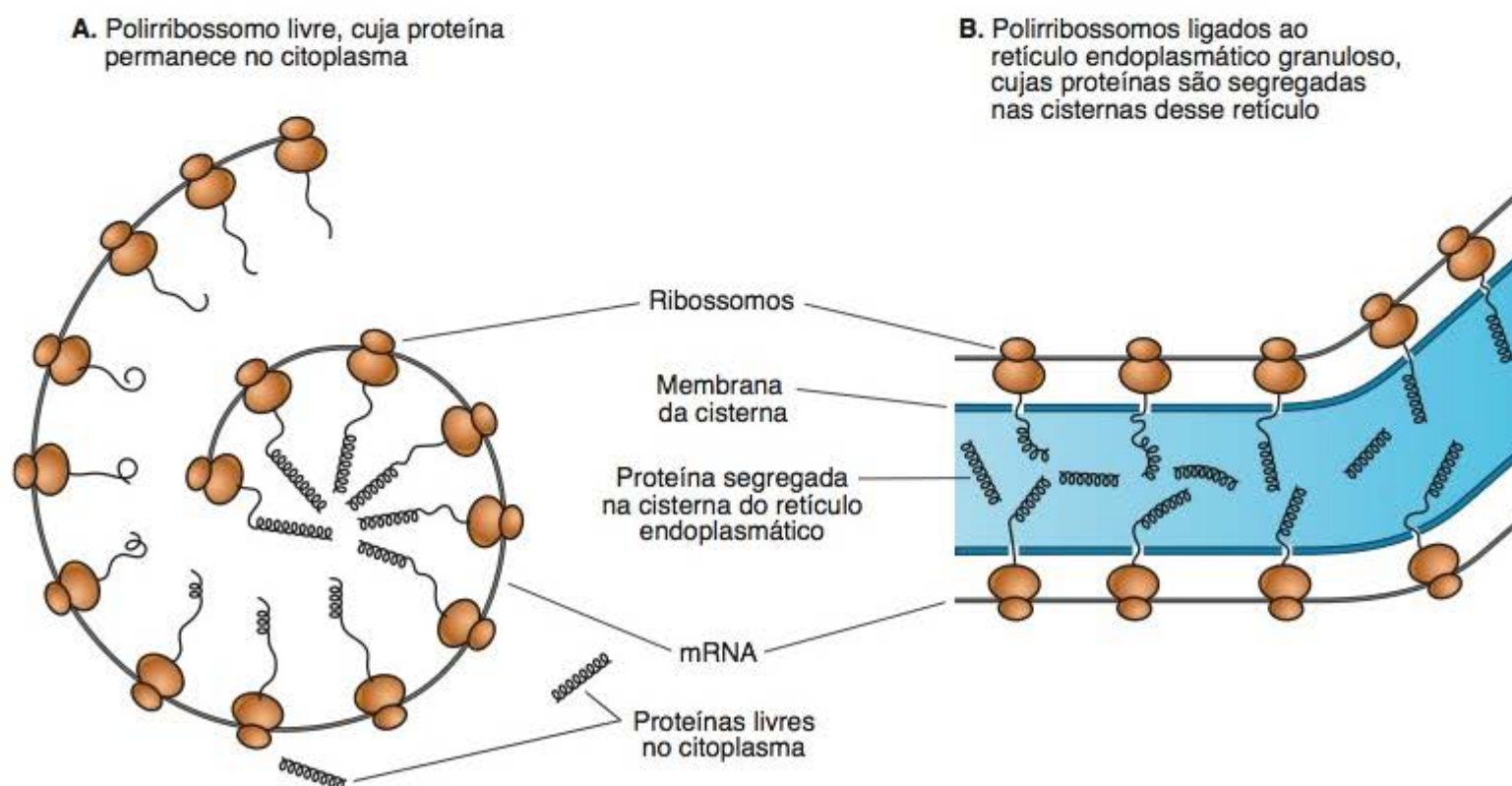



Figura 2.15 Esquemas que ilustram a síntese de proteínas que ficam livres no citosol (**A**) e a síntese de proteínas que são segregadas nas cisternas do retículo endoplasmático granuloso (**B**). As proteínas não destinadas ao citosol são sintetizadas com o acréscimo de um segmento que serve de sinal e fixam o polirribossomo ao retículo endoplasmático, determinando a penetração da molécula proteica recém-sintetizada na cisterna, em que o segmento sinal é removido. Dessa maneira, são isoladas proteínas que poderiam ter ação indesejável sobre o citosol, como as enzimas ribonuclease e protease.

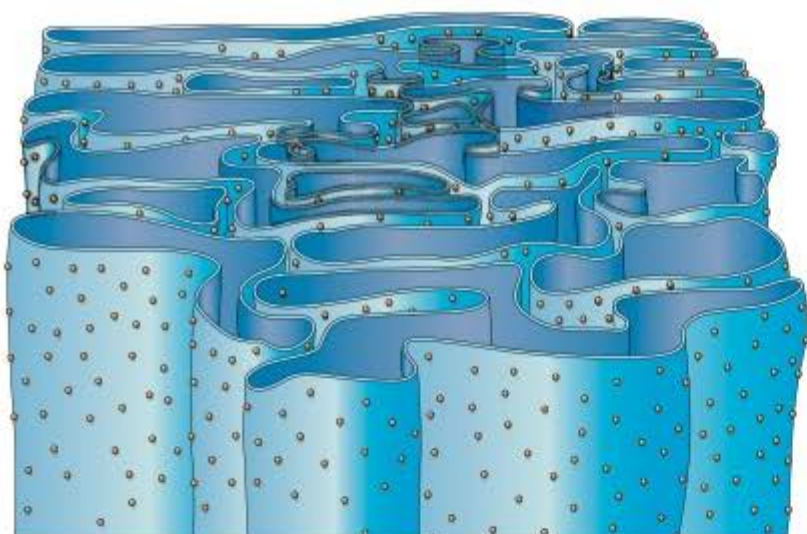



Figura 2.17 Representação esquemática em três dimensões de uma pequena porção do retículo endoplasmático granuloso para mostrar a forma das cisternas e a existência dos ribossomos, que são parte dos polirribossomos. Embora as cisternas apareçam isoladas nos cortes para a microscopia eletrônica, elas na realidade formam um túnel contínuo no citoplasma.

A principal função do retículo endoplasmático granuloso é segregar do citosol proteínas destinadas à exportação, ou para uso intracelular. Outras funções são a glicosilação inicial das glicoproteínas, a síntese de fosfolipídios, a síntese das proteínas integrais da membrana e a montagem de moléculas proteicas com múltiplas cadeias polipeptídicas. Toda síntese de proteínas começa em polirribossomos livres no citosol. O RNA mensageiro das proteínas destinadas à segregação no retículo endoplasmático contém uma sequência adicional de bases na sua extremidade 5′ que codifica uma sequência de 20 a 25 aminoácidos, quase todos hidrofóbicos, chamada **sequência sinal**. A sequência sinal interage com um complexo de seis polipeptídios não idênticos mais uma molécula de RNA 7S, que formam a partícula reconhecedora do sinal ou **SRP** (*signal-recognition particle*). A SRP inibe a continuação do alongamento da cadeia proteica até que o complexo SRP-polirribossomo ligue-se a um receptor da membrana do retículo endoplasmático rugoso. Essa ligação libera a SRP do polirribossomo, possibilitando que a síntese proteica continue (Figura 2.18).

Na cisterna do retículo endoplasmático granuloso, a sequência sinal é removida por uma enzima específica, a **peptidase do sinal**, localizada na superfície interna da membrana do retículo. Nas cisternas ocorrem modificações pós-translacionais, como hidroxilações, glicosilações, sulfatações e fosforilações.

As proteínas sintetizadas no REG têm vários destinos: armazenamento intracelular, como nos lisossomos e nos grânulos dos leucócitos; armazenamento intracelular provisório para exportação, como no pâncreas e em algumas glândulas endócrinas. A Figura 2.19 mostra alguns tipos de células, com os destinos das proteínas nelas produzidas.

Retículo endoplasmático liso

O **r**etículo **e**ndoplasmático **l**iso (**REL**) não apresenta ribossomos, e sua membrana geralmente se dispõe sob a forma de túbulos que se anastomosam (Figura 2.16). A membrana do retículo endoplasmático liso é contínua com a do retículo granuloso, embora existam diferenças entre as moléculas que constituem essas duas variedades de membrana. O retículo endoplasmático liso participa de diversos processos funcionais, de acordo com o tipo de célula. Por exemplo, nas células que produzem esteroides, como as da glândula adrenal, ele ocupa grande parte do citoplasma e contém algumas das enzimas necessárias para a síntese des-

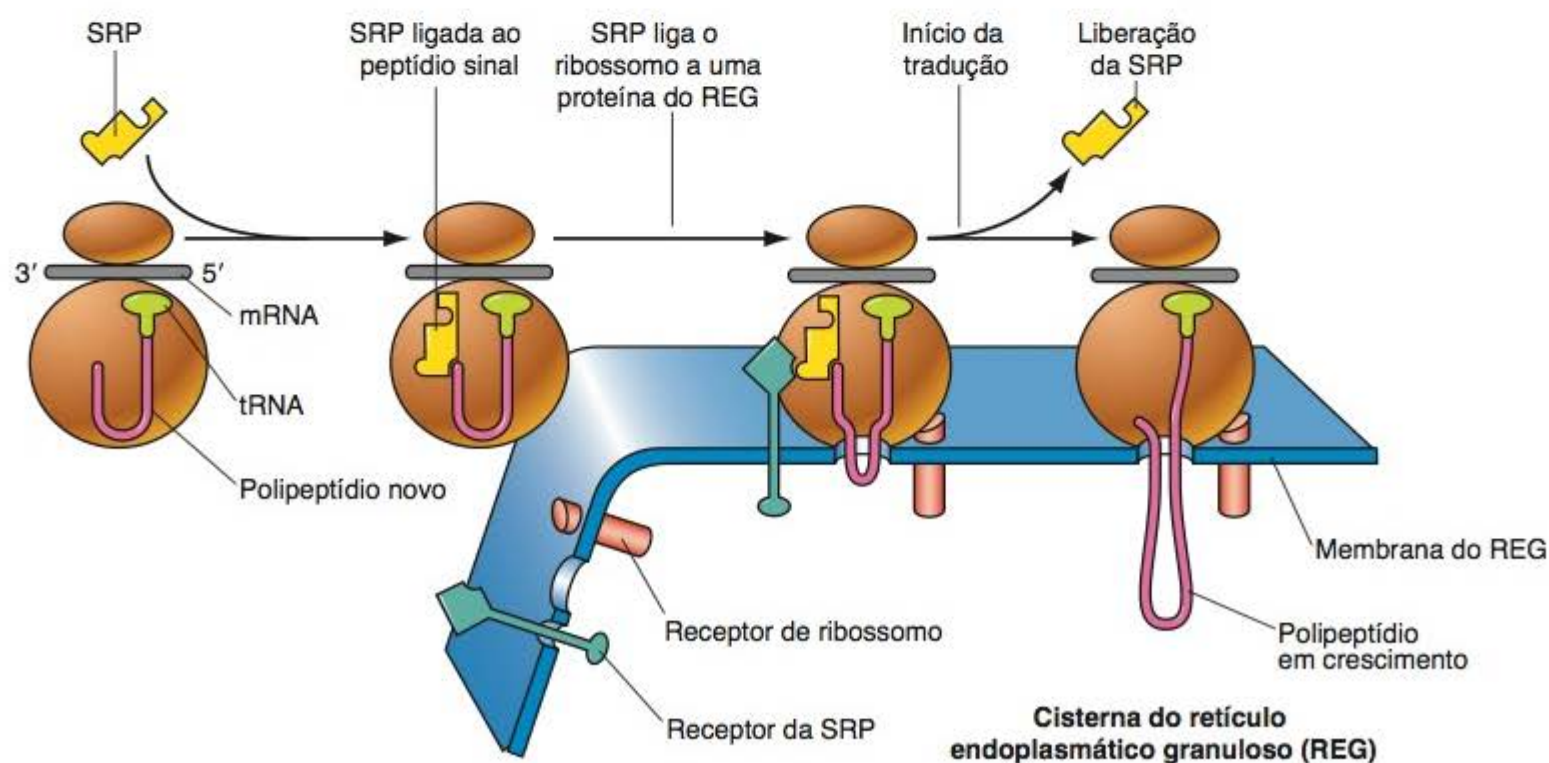



Figura 2.18 Transporte das proteínas recém-sintetizadas para as cisternas do retículo endoplasmático granuloso. Para que se inicie a síntese da proteína, os ribossomos se prendem ao RNA mensageiro. Inicialmente, é sintetizado o segmento sinal, que se prende a uma partícula reconhecedora do sinal (SRP, *signal-recognition particle*) e a um receptor do ribossomo, localizados na superfície da membrana do retículo endoplasmático granuloso. Essas interações causam a abertura de um canal pelo qual a nova proteína é introduzida na cisterna, onde o segmento sinal é removido pela ação de uma enzima denominada peptidase do sinal (não mostrada no desenho).

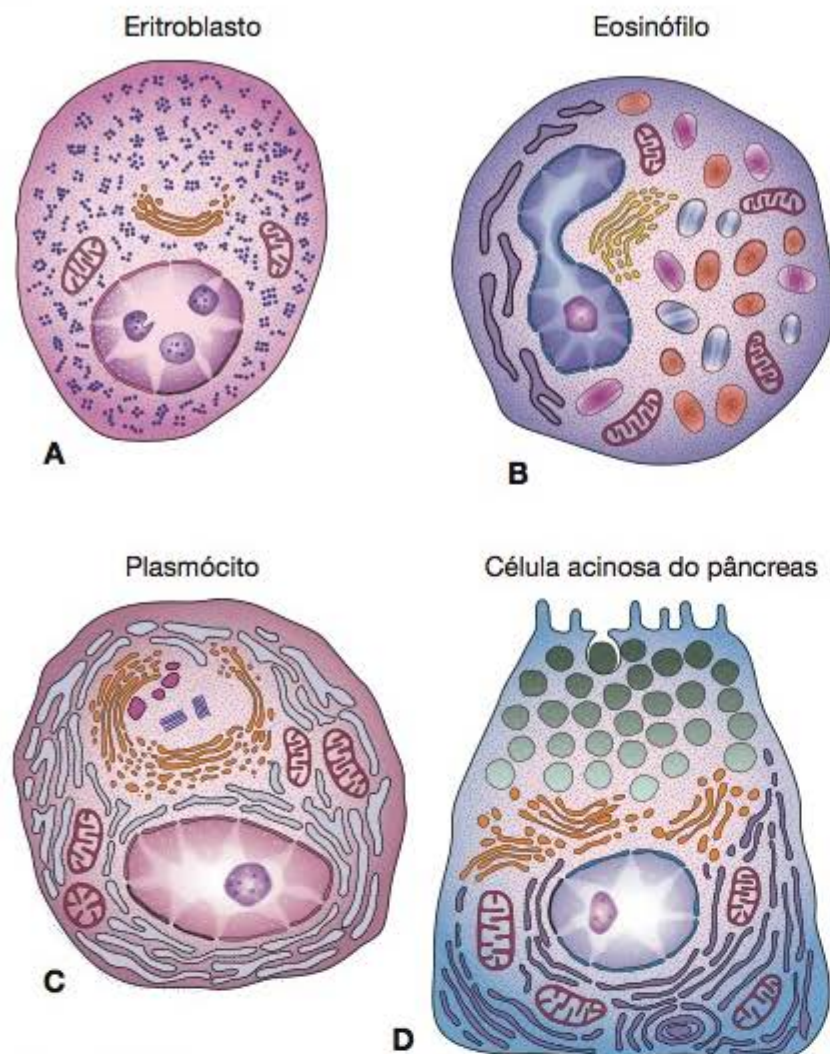



Figura 2.19 Ultraestrutura de uma célula que sintetiza proteínas mantendo-as livres no citosol (**A**); célula que sintetiza proteínas, segregando-as em organelas citoplasmáticas (**B**); célula que sintetiza proteínas e as exporta diretamente do retículo endoplasmático para o meio extracelular (**C**); célula que sintetiza proteínas armazenando-as em vesículas (grânulos de secreção) supranucleares, para exportação quando a célula é estimulada (**D**).

ses hormônios. O retículo endoplasmático liso é abundante também nas células do fígado, em que é responsável pelos processos de conjugação, oxidação e metilação, dos quais as células lançam mão para inativar determinados hormônios e neutralizar substâncias nocivas e tóxicas, como os barbitúricos e vários outros fármacos.

Outra função importante do retículo endoplasmático liso é a síntese de fosfolipídios para todas as membranas celulares. As moléculas de fosfolipídios são transferidas para as outras membranas: (1) por meio de vesículas que se destacam e são movidas por proteínas motoras, ao longo dos microtúbulos; (2) por comunicação direta com o retículo endoplasmático granuloso; e (3) por meio das proteínas transportadoras de fosfolipídios (Figura 2.20).

Graças à enzima glicose-6-fosfatase, encontrada em suas membranas, o retículo endoplasmático liso participa da hidrólise do glicogênio, produzindo glicose para o metabolismo energético. Essa enzima é encontrada também no retículo endoplasmático granuloso, mostrando que essas duas organelas, embora diferentes, têm alguns aspectos funcionais em comum.

Nas células musculares estriadas, o retículo endoplasmático liso recebe o nome de **retículo sarcoplasmático** e toma parte no processo de contração muscular. Esta forma especializada do retículo é capaz de acumular e liberar íons cálcio, o que regula a contração muscular.

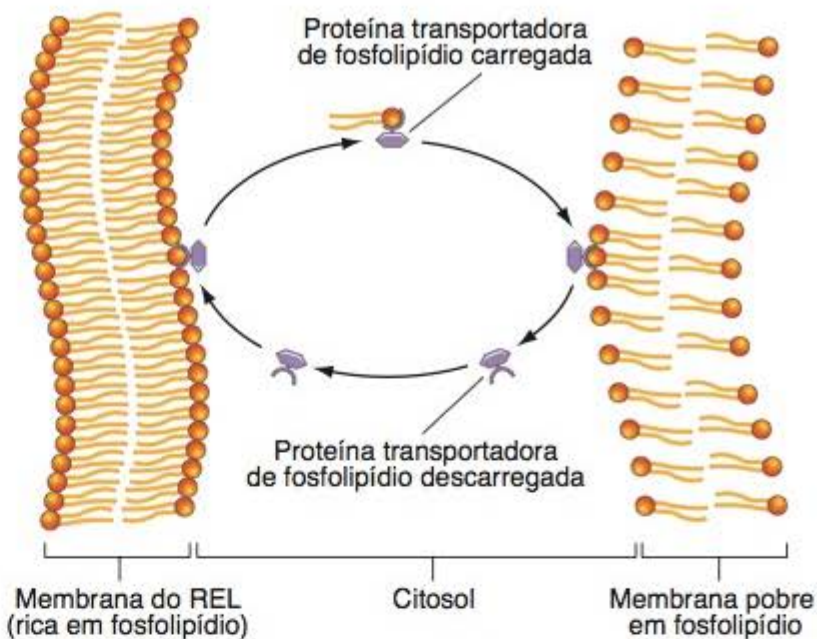



Figura 2.20 Esquema de uma proteína anfipática transportadora de fosfolipídios. A molécula de fosfolipídio é transferida de uma membrana rica (retículo endoplasmático liso) para uma membrana pobre em fosfolipídios.

Complexo de Golgi

O **complexo de Golgi**, também chamado aparelho de Golgi, é um conjunto de vesículas achatadas e empilhadas, com as porções laterais dilatadas (Figuras 2.21 a 2.23). Na maioria das células o complexo de Golgi se localiza em uma determinada região do citoplasma. Em certos tipos celulares, porém, como nas células nervosas, pode ser encontrado sob a forma de pequenos agrupamentos dispersos pelo citoplasma.

O complexo de Golgi completa as modificações pós-tradução, empacota e coloca um endereço nas moléculas sintetizadas pela célula, encaminhando-as, principalmente, para vesículas de secreção, para lisossomos ou para a membrana celular. As proteínas sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso são transferidas para o complexo de Golgi por meio de pequenas vesículas que se destacam de uma

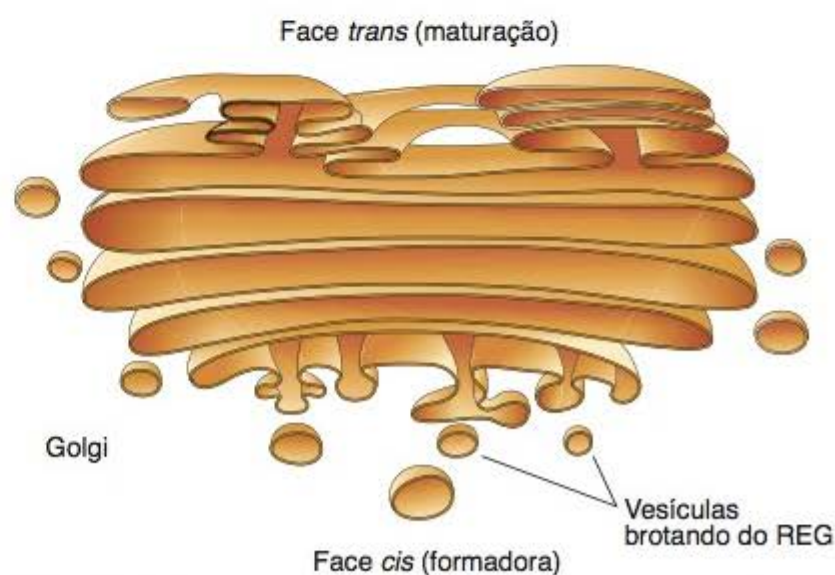



Figura 2.21 Representação em três dimensões de um complexo de Golgi. Por meio de vesículas transportadoras a face *cis* do Golgi recebe moléculas produzidas no retículo endoplasmático granuloso. Após processamento no complexo de Golgi, essas moléculas são liberadas em vesículas na face *trans* do Golgi, constituindo vesículas de secreção, lisossomos ou outros componentes do citoplasma.

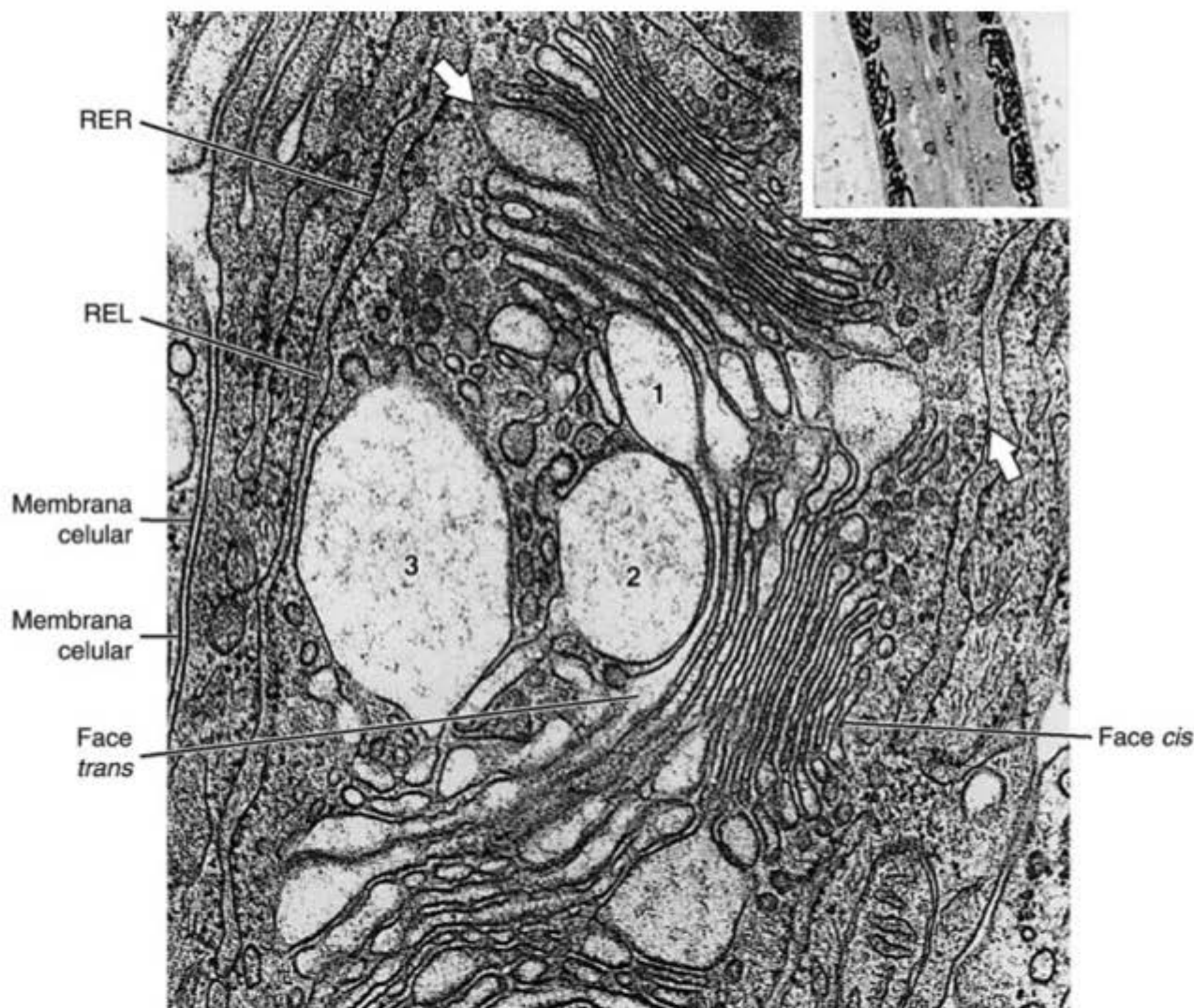



Figura 2.22 No canto superior, à *direita*, fotomicrografia do complexo de Golgi de célula do epidídimo impregnada pela prata. Corte de 1 μm. (1.200×.) A ilustração maior é uma elétron-micrografia do complexo de Golgi de uma célula mucosa. Observe pequenas vesículas redondas colocadas à direita e que se fundem com as grandes vesículas achatadas do Golgi. Na periferia dessas grandes vesículas achatadas observam-se dilatações com conteúdo granular fino, que representam o produto de secreção dessa célula. Essas dilatações se destacam do complexo de Golgi (*seta*) e confluem, formando vesículas de secreção (1-2-3). *À esquerda*, dispostas verticalmente, duas membranas plasmáticas separando duas células. Observa-se retículo endoplasmático com partes lisas, e, portanto, sem ribossomos, e partes rugosas (REG e REL). *Embaixo, à direita,* uma mitocôndria. Uma cisterna do retículo endoplasmático granular está assinalada (C). (30.000×.)

parte do retículo endoplasmático desprovida de polirribossomos, migram (Figuras 2.21 a 2.23) e se fundem com as membranas do complexo de Golgi. Nas células secretoras, o material é condensado em vesículas grandes e densas aos elétrons, que são envoltas por uma membrana, formando as **vesículas de secreção** (Figura 2.23). O complexo de Golgi é uma estrutura polarizada, isto é, tem uma face diferente da outra. Sua superfície convexa ou ***cis*** recebe as vesículas que brotam do retículo endoplasmático, enquanto a superfície côncava ou ***trans*** origina vesículas onde o material deixa o Golgi (Figura 2.21).

As cisternas do complexo de Golgi apresentam enzimas diferentes conforme a posição da cisterna, quando estudada no sentido *cis-trans*. Essas enzimas participam da glicosilação, sulfatação, fosforilação e hidrólise parcial de proteínas sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso.

▪ Lisossomos

Os lisossomos (Figuras 2.24 a 2.26) são vesículas delimitadas por membrana, contendo mais de 40 enzimas hidrolíticas, com a função de digestão intracitoplasmática. São encontrados em todas as células; porém, são mais abundantes nas fagocitárias, como os macrófagos (Figura 2.25) e os leucócitos neutrófilos. As enzimas dos lisossomos variam com a célula, porém, todas têm atividade máxima em pH 5,0 e as mais comuns são: fosfatase ácida, ribonuclease, desoxirribonuclease, protease, sulfatase, lipase e betaglicuronidase.

Em geral os lisossomos são esféricos, com diâmetro de 0,05 a 0,5 μm, e apresentam aspecto granular nas micrografias eletrônicas (Figura 2.25). A membrana dos lisossomos constitui uma barreira, impedindo que as enzimas ataquem o citoplasma. O pH do citosol (aproximadamente 7,2) constitui uma defesa adicional para proteger a célula contra a ação das enzimas que, acidentalmente, poderiam escapar dos lisossomos para o citosol.

As enzimas dos lisossomos são segregadas no retículo endoplasmático granuloso e transportadas para o complexo de Golgi, no qual são modificadas e empacotadas nas vesículas que constituem os **lisossomos primários** (Figura 2.27). As enzimas sintetizadas para os lisossomos têm manose fosforilada na posição 6′. No retículo endoplasmático e no complexo de Golgi existem receptores para proteínas com manose fosforilada, o que possibilita às moléculas enzimáticas destinadas aos lisossomos se sepa-

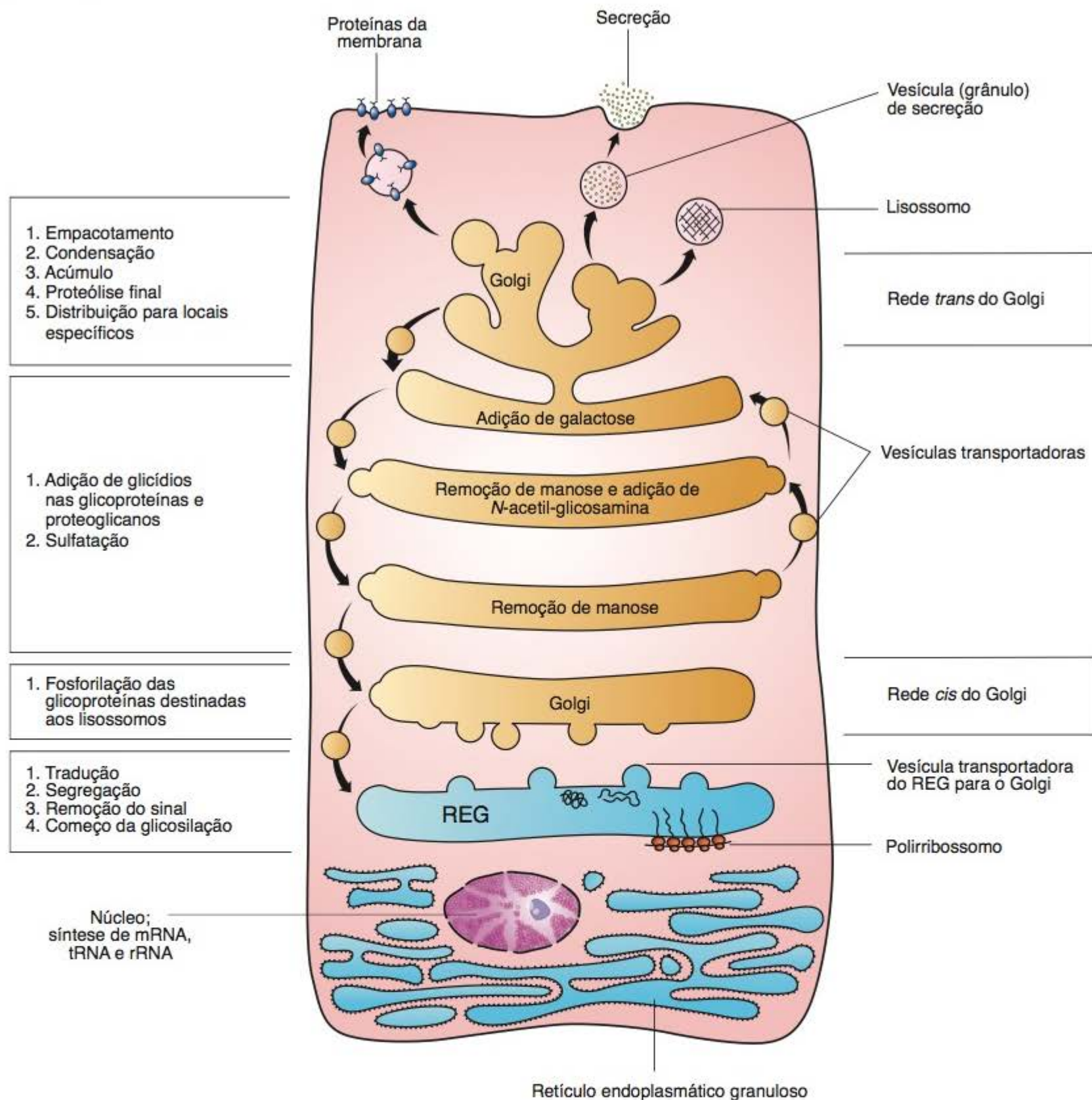



Figura 2.23 Endereçamento das proteínas no complexo de Golgi. *À esquerda,* estão numerados os principais processos moleculares que têm lugar nos compartimentos indicados. Note que a marcação das enzimas para os lisossomos começa nas cisternas *cis* do complexo de Golgi. Nas cisternas do lado *trans* as porções glicídicas das glicoproteínas se combinam com receptores específicos da membrana das cisternas, que determinam o destino dessas proteínas. A *parte esquerda* do desenho mostra o retorno de membrana do Golgi para o retículo endoplasmático. Essas membranas são reusadas várias vezes, um processo econômico e que mantém o tamanho dos diversos compartimentos.

rarem das outras proteínas que chegam ao complexo de Golgi e serem segregadas nos lisossomos. Os lisossomos que ainda não participam de processo digestivo são denominados **lisossomos primários**.

Partículas do meio extracelular são introduzidas na célula por meio dos **fagossomos**, vesículas que se formam pela fagocitose (Figura 2.27). A membrana dos lisossomos primários funde-se com a dos fagossomos, misturando as enzimas com o material a ser digerido. A digestão intracelular tem lugar dentro desse novo vacúolo, que é chamado de **lisossomo secundário**.

Os catabólitos originados da digestão intralisossomal difundem-se através da membrana dessa organela e entram no citosol, onde são utilizados pelo metabolismo celular. Em alguns casos podem ficar no lisossomo restos de material não digerido, formando-se assim um **corpo residual** (Figuras 2.27 e 2.28), que pode ser eliminado do citoplasma. Em algumas células, como os neurônios e as células musculares cardíacas, os corpos residuais se acumulam com o tempo, formando os grânulos de **lipofuscina**.

Outra função dos lisossomos relaciona-se com a renovação das organelas celulares. Em certas circunstâncias,

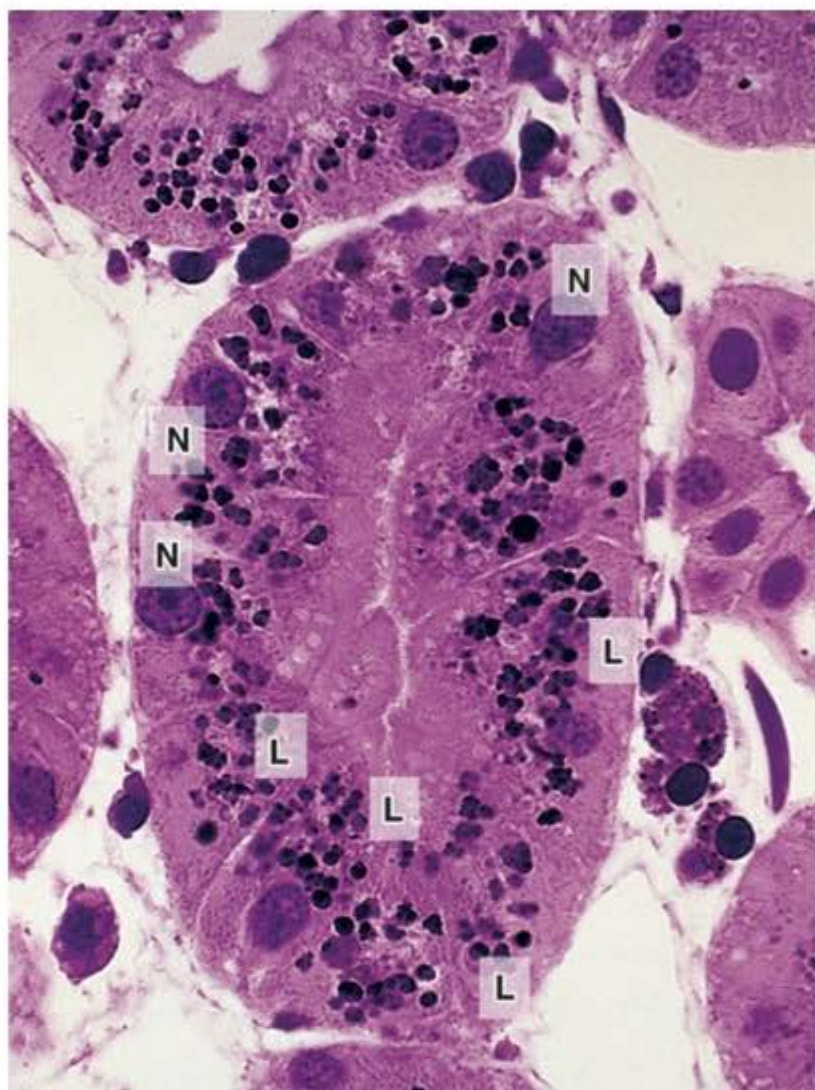



Figura 2.24 Fotomicrografia de túbulos renais. O túbulo do centro mostra uma fenda vertical, corte de seu lúmen. Os numerosos grânulos citoplasmáticos fortemente corados são lisossomos (L), frequentes nessas células. Os núcleos celulares (N), também fortemente corados, estão bem visíveis. (Coloração pelo azul de toluidina. Grande aumento.)

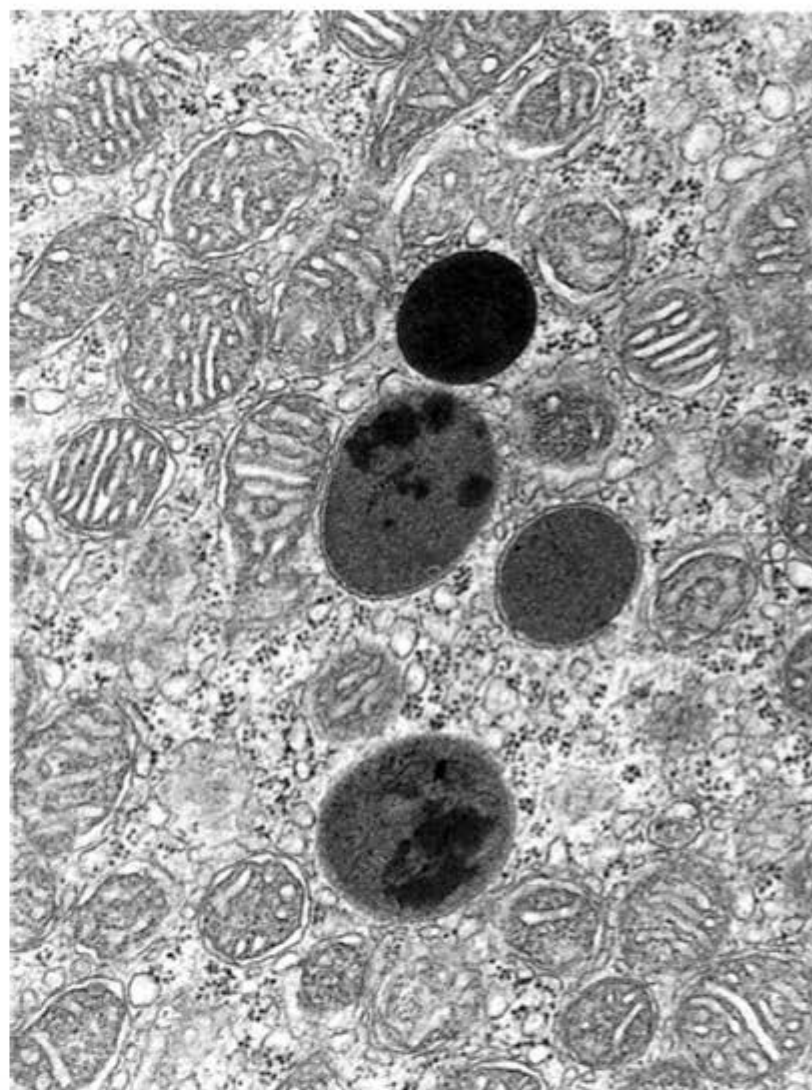



Figura 2.26 Esta elétron-micrografia mostra quatro lisossomos secundários (escuros) circundados por muitas mitocôndrias.

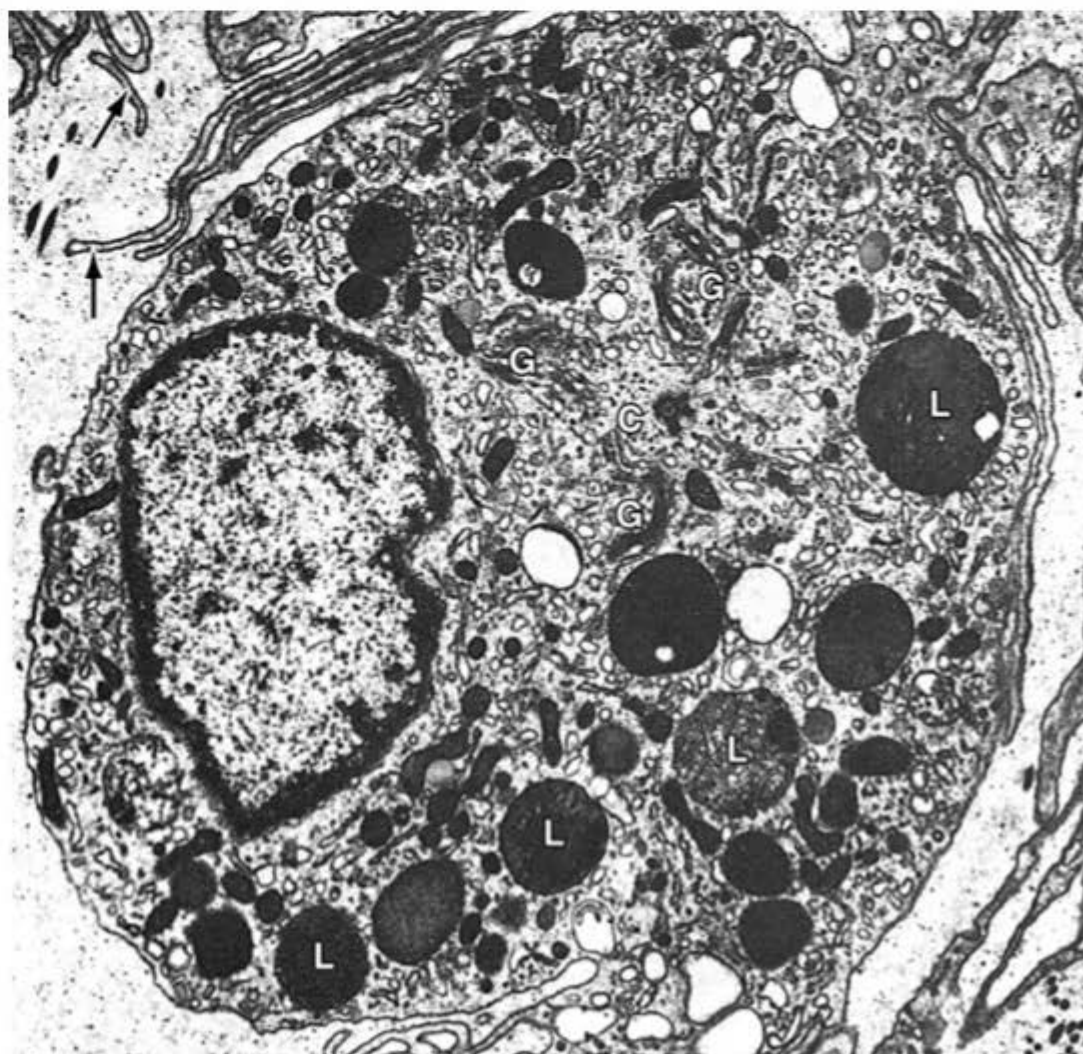



Figura 2.25 Elétron-micrografia de um macrófago. Observe os prolongamentos citoplasmáticos abundantes (*setas*) e, no centro, um centríolo (C), circundado pela cisterna do complexo de Golgi (G). Numerosos lisossomos secundários (L) dispersos no citoplasma. (15.000×.)

Fagocitose de bactéria
Corpo residual
Heterofagossomo
Grânulo de lipofuscina (material parcialmente digerido)
Secreção de enzimas hidrolíticas (p. ex., pelos osteoclastos)
Lisossomos secundários
Complexo de Golgi
Lisossomo primário
Autofagossomo
Núcleo
REG
Nucléolo

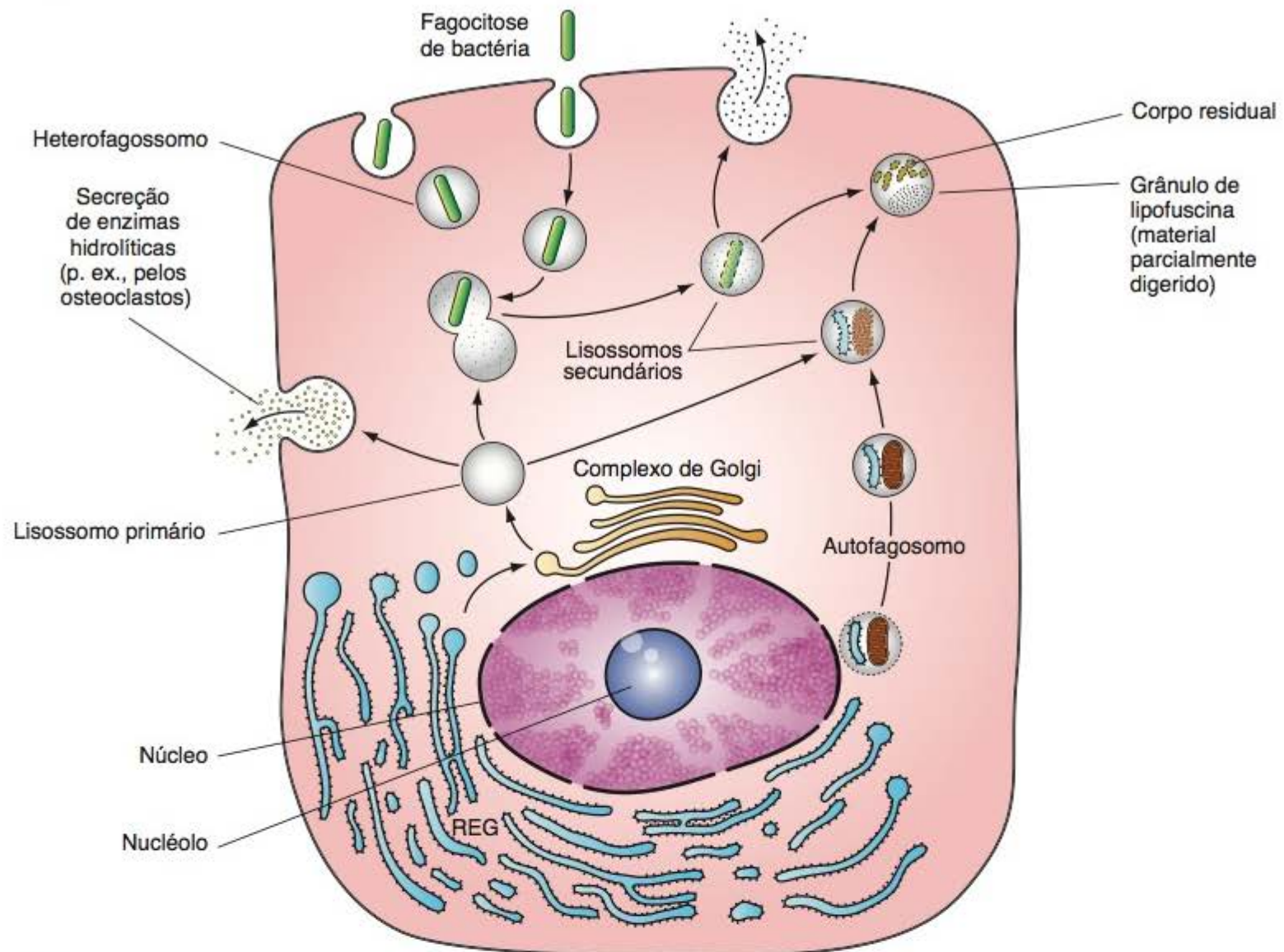



Figura 2.27 Funções dos lisossomos. As enzimas para os lisossomos são sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso (REG) e empacotadas no complexo de Golgi. Nos heterofagossomos bactérias fagocitadas estão sendo atacadas e os autofagossomos mostram a digestão de retículo endoplasmático granuloso e mitocôndrias. Autofagossomos e heterofagossomos são lisossomos secundários. As moléculas resultantes da digestão geralmente são excretadas, porém, algumas vezes o lisossomo secundário origina um corpo residual, contendo restos de material não digerido. Em algumas células, como os osteoclastos, as enzimas dos lisossomos são secretadas para o ambiente extracelular.

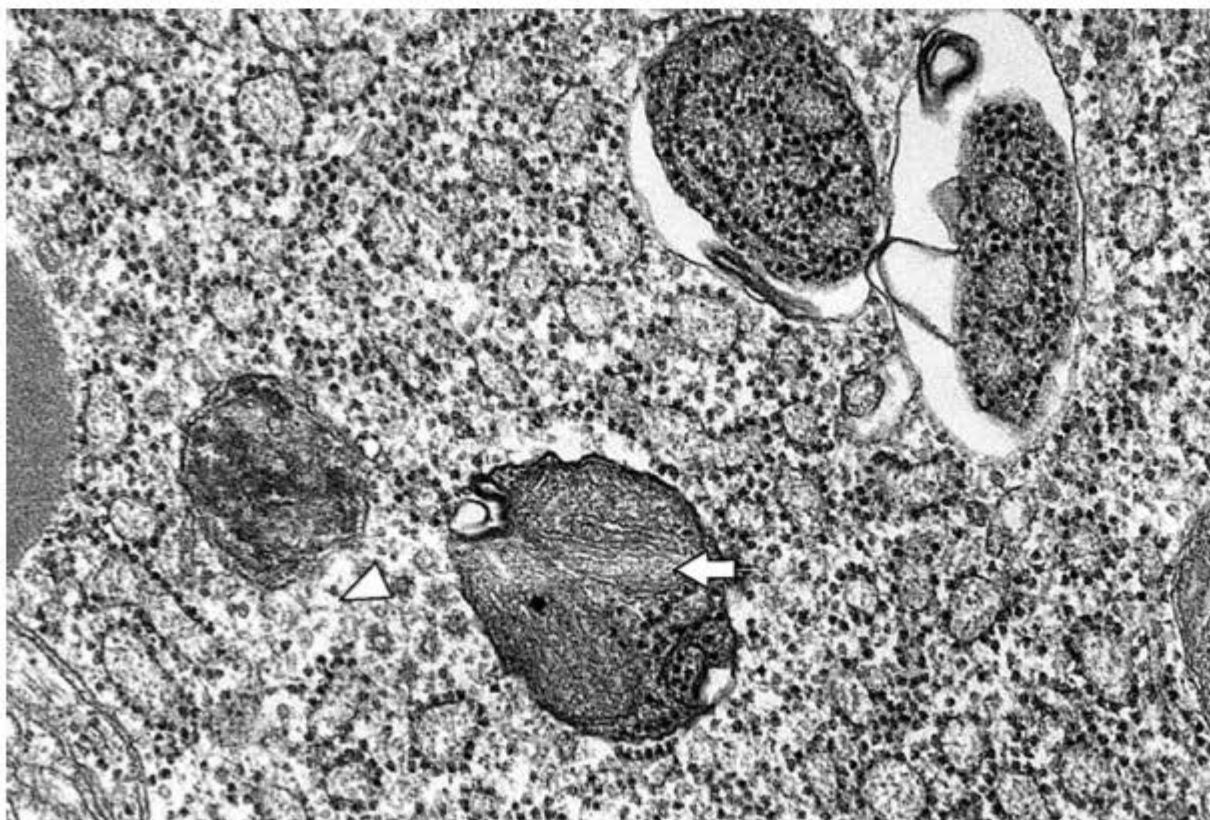



Figura 2.28 Corte de célula acinosa do pâncreas. *Na parte superior do corte,* dois autofagossomos que contêm porções de retículo endoplasmático granuloso. *Na inferior,* um autofagossomo com mitocôndria (*seta*) e retículo endoplasmático granuloso. *À esquerda,* um corpo residual que contém material não digerido. A *ponta de seta* mostra um grupo de vesículas cobertas.

organelas ou porções de citoplasma são envolvidas por membrana do retículo endoplasmático liso. Lisossomos primários fundem-se com essas estruturas e digerem o material nelas contido. Forma-se assim um lisossomo secundário que recebe o nome de **autofagossomo** (Figura 2.28). A digestão intracitoplasmática em autofagossomos está aumentada nas células em atrofia (como as células prostáticas de animais castrados) e nas células glandulares que acumularam excesso de grânulos de secreção.

Em certos casos, os lisossomos são eliminados da célula e suas enzimas agem sobre o meio extracelular. Um exemplo é a destruição da matriz do tecido ósseo pela colagenase armazenada em lisossomos e secretada pelos osteoclastos durante o crescimento dos ossos (Capítulo 8).

Histologia aplicada

Os lisossomos desempenham um papel importante na metabolização de diversas moléculas, e já foram descritas diversas doenças humanas decorrentes de deficiências enzimáticas dos lisossomos. Uma delas, por exemplo, é a leucodistrofia metacromática, em que se observa acúmulo intracelular de cerebrosídeos sulfatados devido a uma deficiência na enzima sulfatase, normalmente observada nos lisossomos. Na maioria das doenças lisossomais uma enzima está ausente ou inativa e a digestão de certas moléculas (glicogênio, cerebrosídeos, gangliosídeos, esfingomielina, glicosaminoglicanos) não ocorre. O resultado é que a substância se acumula em diversas células e interfere no funcionamento normal delas. A diversidade dos tipos celulares atingidos explica a variedade de sintomas clínicos observados nessas doenças.

A doença de células I (*inclusion cells*) é uma doença hereditária rara, que se caracteriza, clinicamente, por defeito no crescimento e retardo mental. Nesses pacientes existe uma deficiência na enzima que, normalmente, promove a fosforilação de proteínas, no complexo de Golgi. As enzimas sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso e que deveriam sofrer fosforilação, que é o "endereçamento" para sua destinação aos lisossomos, deixam de ser fosforiladas e seguem a via secretória, sendo eliminadas das células. As enzimas lisossomais secretadas podem ser detectadas no sangue dos pacientes, enquanto seus lisossomos são desprovidos de enzimas. Nesses pacientes, as células mostram grandes e numerosas inclusões citoplasmáticas, que dão o nome à doença. Essa doença mostra que a via secretória é a preferencial e será seguida pelas moléculas que chegam ao complexo de Golgi, exceto quando elas recebem um sinal de endereçamento para outra via.

Proteassomos

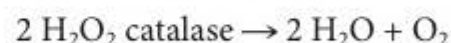
Os proteassomos são complexos de diversas proteases que digerem proteínas assinaladas para destruição pela união com **ubiquitina**. A degradação de proteínas é necessária para remover excessos de enzimas e outras proteínas, quando elas, após exercerem suas funções normais, tornam-se inúteis para a célula. Os proteassomos também destroem moléculas proteicas que se formam com defeitos estruturais e as proteínas codificadas por vírus, que seriam usadas para produzir novos vírus. A atividade dos proteassomos se faz sobre moléculas proteicas individualizadas, enquanto os lisossomos atuam sobre material introduzido em quantidade na célula, e sobre organelas.

O proteassomo tem a forma de um barril constituído por quatro anéis sobrepostos. Cada extremidade do barril tem uma partícula reguladora, como se fosse uma tampa. Essa partícula reguladora tem ATPase e reconhece as proteínas ligadas à ubiquitina, uma proteína pequena (76 aminoácidos) altamente conservada durante a evolução – sua estrutura é praticamente a mesma, desde as bactérias até a espécie humana. A molécula de ubiquitina marca as proteínas para destruição da seguinte maneira: uma molécula de ubiquitina se liga a um resíduo de lisina da proteína a ser degradada e outras moléculas de ubiquitina se prendem à primeira, formando-se um complexo que é reconhecido pela partícula reguladora; a molécula proteica é desenrolada pela ATPase, usando energia de ATP, e introduzida no proteassomo, no qual é quebrada em peptídios com cerca de oito aminoácidos cada um. Esses peptídios são devolvidos ao citosol. As moléculas de ubiquitina que participaram do processo são liberadas pelas partículas reguladoras, para serem usadas novamente.

Os peptídios com oito aminoácidos podem ser degradados por enzimas do citosol ou podem ter outros destinos; por exemplo, em algumas células eles participam da resposta imune (Capítulo 14).

Peroxissomos

Peroxissomos são organelas esféricas, limitadas por membrana, com diâmetro de 0,5 a 1,2 μm (Figura 2.39). Como as mitocôndrias, os peroxissomos utilizam grandes quantidades de oxigênio, porém, não produzem ATP, não participando diretamente do metabolismo energético. Receberam esse nome porque oxidam substratos orgânicos específicos, retirando átomos de hidrogênio e combinando-os com oxigênio molecular (O_2). Essa reação produz peróxido de hidrogênio (H_2O_2), uma substância oxidante prejudicial à célula, que é imediatamente eliminada pela enzima **catalase**, também contida nos peroxissomos. A catalase utiliza oxigênio do peróxido de hidrogênio (transformando-o em H_2O) para oxidar diversos substratos orgânicos. Essa enzima também decompõe o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, segundo a reação:

$$2\ H_2O_2 \text{ catalase} \longrightarrow 2\ H_2O + O_2$$

Histologia aplicada

A atividade da catalase é importante do ponto de vista médico, porque assim muitas moléculas tóxicas, incluindo medicamentos, são oxidadas, principalmente nos peroxissomos do fígado e dos rins. Aproximadamente 50% do álcool etílico ingerido é transformado em aldeído acético pelos peroxissomos desses órgãos.

Os peroxissomos mostram maior diversidade do que as outras organelas, apresentando grandes diferenças enzimáticas em células diferentes. As enzimas mais abundantes nos peroxissomos humanos são urato oxidase, D-aminoácido oxidase e catalase.

A β-oxidação dos ácidos graxos, assim chamada porque tem lugar no carbono 2 ou β da cadeia do ácido graxo, é realizada nos peroxissomos e nas mitocôndrias. Os ácidos graxos são biomoléculas importantes como combustível

Histologia aplicada

Muitos distúrbios se devem a defeitos nas proteínas dos peroxissomos, pois essa organela participa de diversas vias metabólicas. Talvez o distúrbio peroxissômico mais comum seja a adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X. Nessa síndrome há defeito em uma proteína integral da membrana do peroxissomo, que participa do transporte de ácidos graxos de cadeia longa para dentro dessa organela, onde sofreriam β-oxidação. O acúmulo desses ácidos graxos nos líquidos do organismo destrói a mielina do tecido nervoso, causando sintomas neurológicos graves. A deficiência em enzimas dos peroxissomos causa a síndrome Zellweger, que é fatal, com lesões musculares muito graves, lesões no fígado e nos rins e desorganização do sistema nervoso central e periférico. A microscopia eletrônica revelou que, nos portadores da síndrome Zellweger, os peroxissomos do fígado e dos rins são desprovidos de enzimas.

para as células. No ciclo da β-oxidação, fragmentos com dois átomos de carbono são removidos sequencialmente dos ácidos graxos de cadeia longa (mais de 18 átomos de carbono), gerando-se acetil-coenzima A (acetil-CoA), que é exportada dos peroxissomos para o citosol. A acetil-CoA é utilizada em várias reações de síntese e pode penetrar as mitocôndrias para fornecer energia. Os peroxissomos têm, ainda, outras funções. No fígado, por exemplo, participam da síntese de ácidos biliares e de colesterol.

As enzimas dos peroxissomos são sintetizadas em polirribossomos livres no citosol. O destino dessas moléculas é determinado por uma pequena sequência de aminoácidos localizada próximo à extremidade carboxílica da molécula enzimática, que funciona como um sinal para a importação pelo peroxissomo. As proteínas com esse sinal são reconhecidas por receptores da membrana dos peroxissomos e introduzidas nessa organela. O peroxissomo aumenta de tamanho e se divide por fissão.

Vesículas ou grânulos de secreção

As vesículas (ou grânulos) de secreção são encontradas nas células que armazenam material até que sua secreção seja desencadeada por mensagens metabólicas, hormonais ou neurais (secreção regulada). Essas vesículas são envolvidas por uma membrana e contêm as moléculas secretadas sob uma forma concentrada (Figura 2.29). As vesículas de secreção que contêm enzimas digestivas são chamadas **grânulos de zimogênio**.

Citoesqueleto

O citoesqueleto é uma rede complexa de microtúbulos, filamentos de actina (microfilamentos) e filamentos inter-

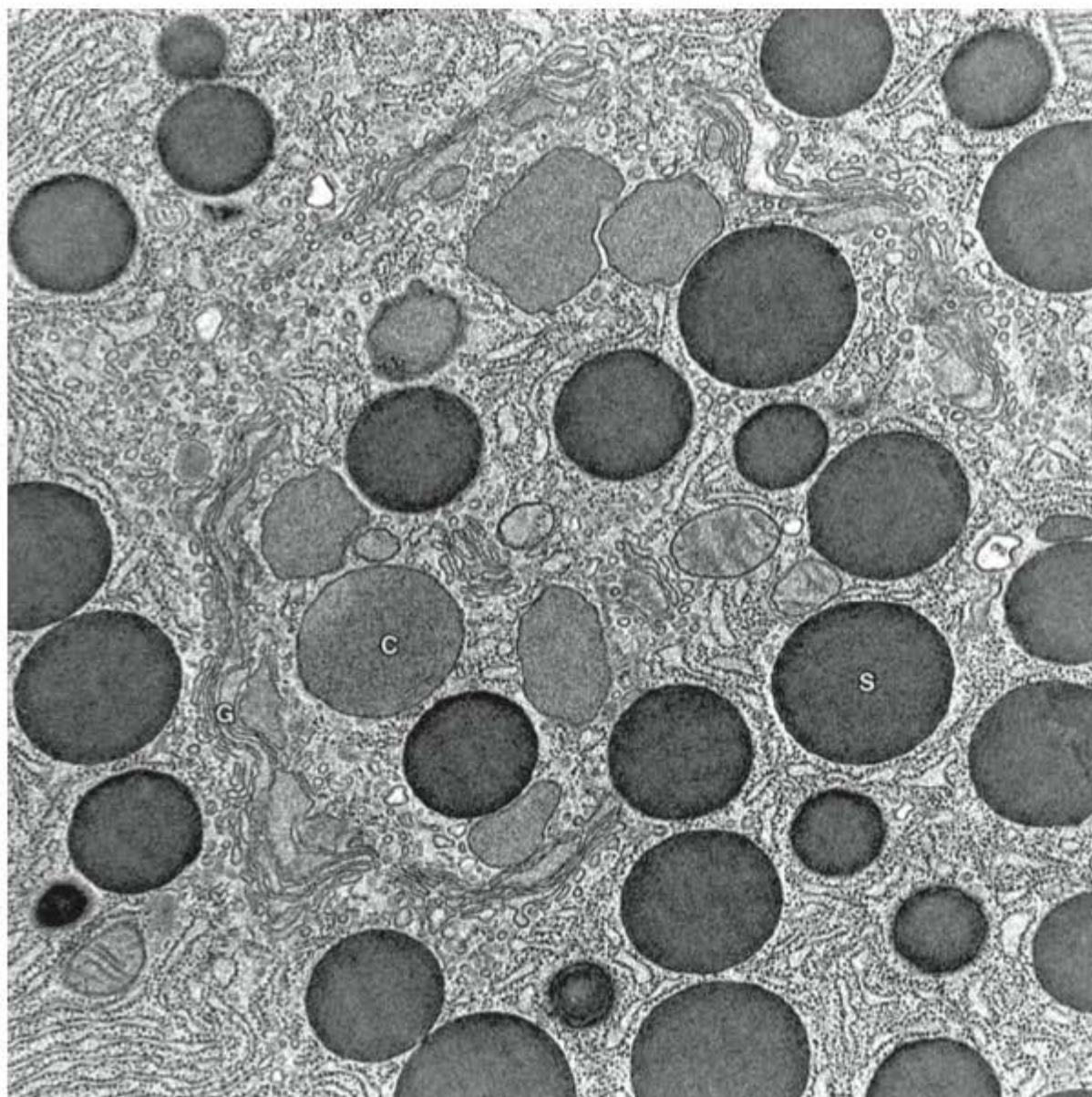



Figura 2.29 Elétron-micrografia de uma célula acinosa do pâncreas. Observam-se numerosas vesículas ou grânulos de secreção (S), próximos a vesículas mais claras, os vacúolos de condensação (C), que são vesículas de secreção ainda imaturas. Nota-se também um corte do complexo de Golgi (G). (18.900×.)

mediários. Essas proteínas estruturais influem na forma das células e, junto com as proteínas motoras, possibilitam os movimentos de organelas e vesículas citoplasmáticas. O citoesqueleto é responsável também pela contração celular e pela movimentação da célula inteira, como no movimento ameboide.

▪ Microtúbulos

Os microtúbulos são estruturas encontradas no citoplasma (Figuras 2.30 a 2.32) e também nos prolongamentos celulares, como cílios (Figura 2.33) e flagelos. Têm comprimento muito variável, podendo alcançar alguns micrômetros, e diâmetro externo de 24 nm. Ocasionalmente, podem ser observados braços ou pontes unindo dois ou mais microtúbulos adjacentes (Figura 2.34).

A subunidade que constitui os microtúbulos é um heterodímero formado por moléculas das proteínas α e β **tubulina**, cada uma com 50 kDa e de composição muito parecida. Em condições apropriadas, tanto *in vivo* como *in vitro*, as subunidades de tubulina se polimerizam para formar microtúbulos. O microscópio eletrônico mostrou que elas se organizam em espiral, e no corte transversal a parede do microtúbulo é constituída por 13 subunidades (Figuras 2.30 e 2.34).

A polimerização das tubulinas para formar microtúbulos é dirigida por estruturas celulares conhecidas como **centros organizadores de microtúbulos** ou **MTOC** (***microtubule organizing centers***). Essas estruturas incluem os centríolos, os corpúsculos basais dos cílios e flagelos e os centrômeros dos cromossomos. Os microtúbulos constantemente se desfazem e se refazem pelas duas extremidades, porém, em uma delas, chamada extremidade mais (+), a polimerização é muito mais acentuada do que a despolimerização, e o microtúbulo cresce por essa extremidade. Na outra extremidade, denominada menos (–), o processo de despolimerização prevalece e impossibilita o crescimento do microtúbulo. A polimerização das tubulinas depende da concentração de Ca^{2+} no citosol e da participação das **proteínas associadas aos microtúbulos** ou **MAP** (***microtubule associated proteins***).

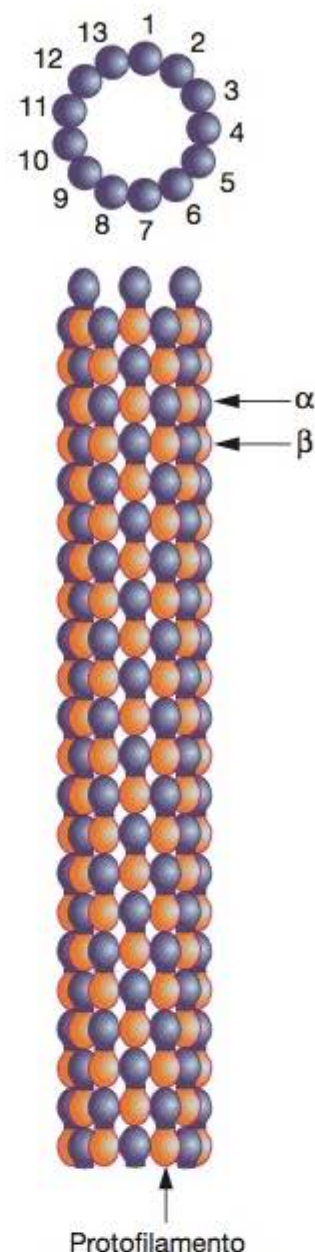



Figura 2.30 Organização molecular de um microtúbulo. Nessa estrutura polarizada existe uma alternação das duas subunidades (α e β) da molécula de tubulina. As moléculas de tubulina se dispõem de modo a formar 13 protofilamentos, como pode ser visto no corte transversal mostrado na parte superior do desenho.

A estabilidade dos microtúbulos é muito variável; por exemplo, os microtúbulos dos cílios são estáveis, enquanto os microtúbulos do fuso mitótico têm curta duração.

A colchicina é um alcaloide antimitótico que interrompe a mitose na metáfase porque se liga à tubulina, e quando o

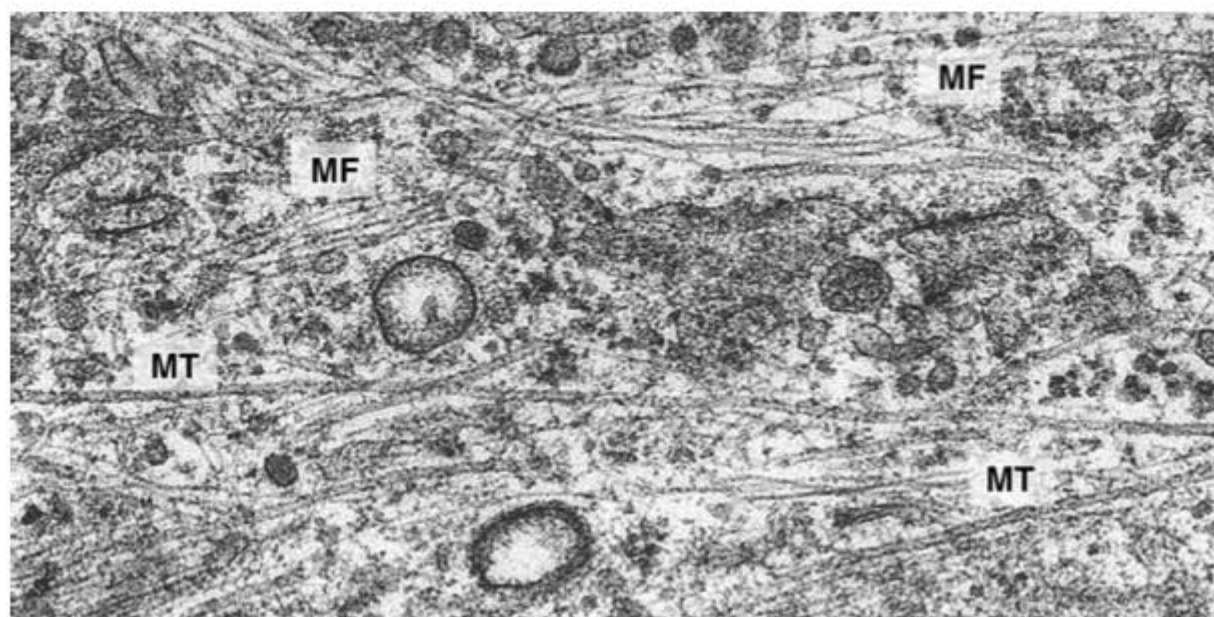



Figura 2.31 Elétron-micrografia de fibroblasto. Observe os microfilamentos (MF) e microtúbulos (MT). (60.000×. Cortesia de E. Katchburian.)

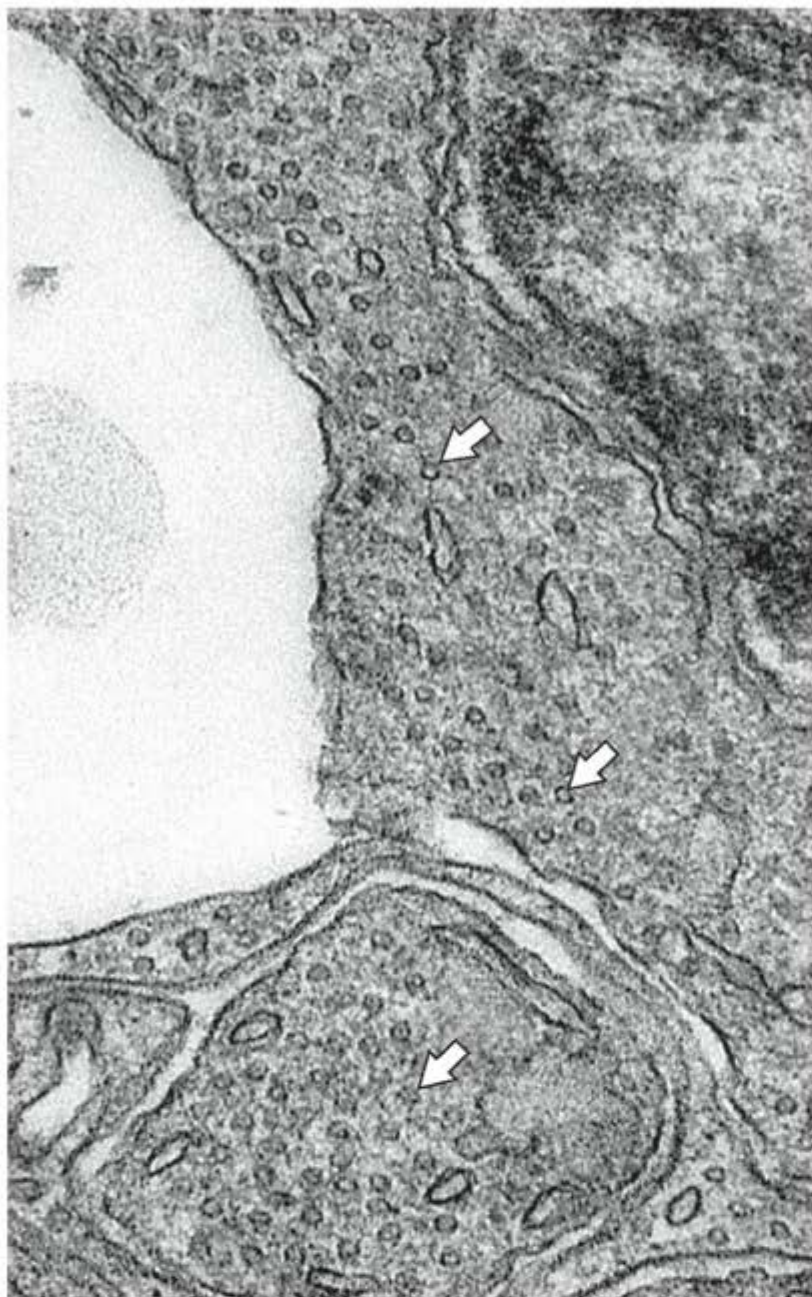



Figura 2.32 Elétron-micrografia de corte de células fotossensitivas da retina. Observe a abundância de microtúbulos cortados transversalmente (*setas*). *Acima, à direita*, parte de um núcleo. (80.000×.)

complexo colchicina-tubulina se incorpora ao microtúbulo impede a adição de tubulina na extremidade mais (+) do microtúbulo. Os microtúbulos mitóticos se desmontam porque a despolimerização continua na extremidade menos (–) e a tubulina perdida não é substituída. Outro alcaloide que interfere nos microtúbulos mitóticos é o taxol, que acelera a formação de microtúbulos, mas, ao mesmo tempo, os estabiliza. Toda a tubulina do citosol é utilizada para formar microtúbulos estáveis. Como os movimentos dos cromossomos na mitose dependem do dinamismo dos microtúbulos, a mitose é interrompida na metáfase. Outro alcaloide, a vimblastina, atua despolimerizando os microtúbulos e, em seguida, formando complexos paracristalinos com a tubulina.

Histologia aplicada

Os alcaloides antimitóticos são usados nos estudos de biologia celular. Por exemplo, colchicina é usada para interromper a mitose na metáfase com a finalidade de preparar cariótipos (Capítulo 3) e é útil também na quimioterapia. Vimblastina, vincristina e taxol são utilizados principalmente para dificultar a proliferação das células tumorais.

Essas células proliferam mais do que as células normais e, por isso, são mais sensíveis aos antimitóticos. Todavia, a quimioterapia tem inconvenientes, pois muitas células normais também proliferam ativamente, como é o caso das células formadoras de sangue na medula óssea e de células do trato digestivo.

Os microtúbulos são rígidos e desempenham papel significativo no desenvolvimento e na manutenção da forma das células. Os processos experimentais que desorganizam os microtúbulos determinam a perda da forma, quando a célula tem prolongamentos, porém, não afetam as células esféricas.

Os microtúbulos constituem o substrato para os movimentos intracelulares de organelas e vesículas. Esses movi-

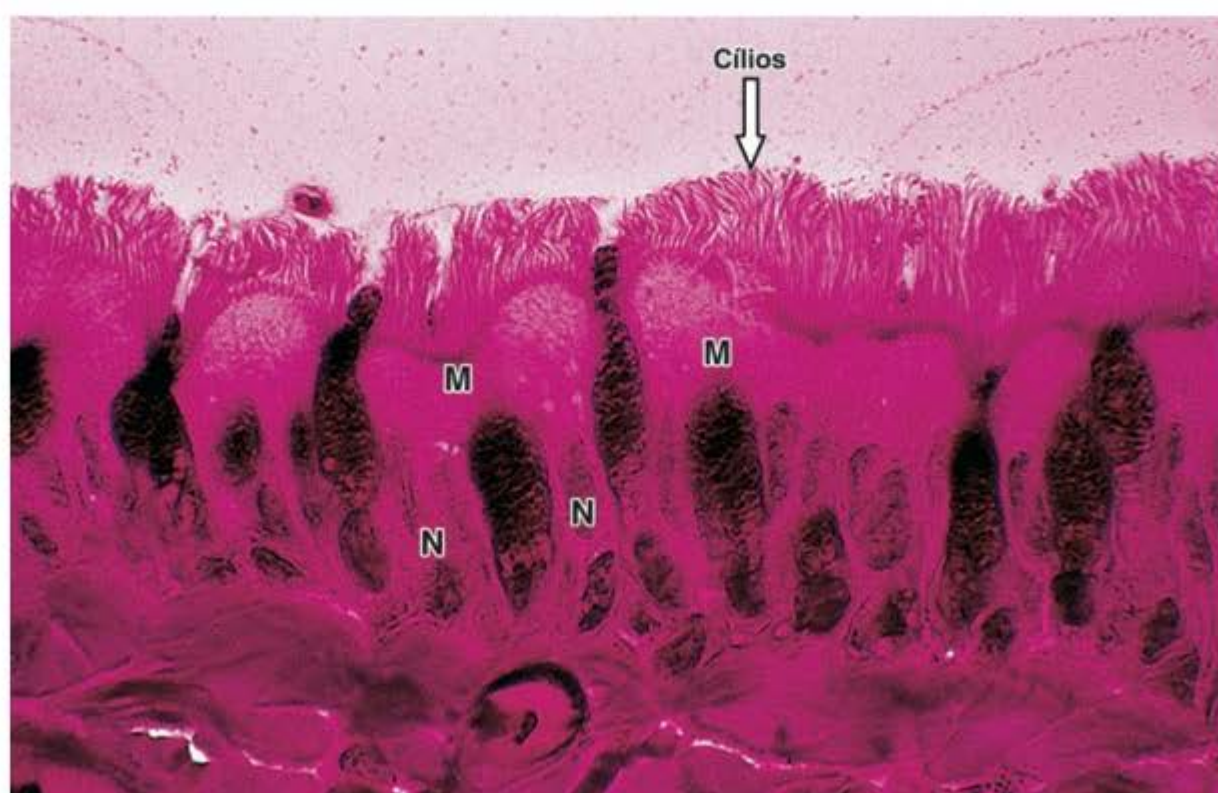



Figura 2.33 Fotomicrografia do epitélio das vias respiratórias. A maioria das células desse epitélio apresenta cílios em seus ápices (extremidades superiores livres). N, núcleo celular; M, substâncias precursoras do muco, ainda no citoplasma (coradas em escuro na fotomicrografia). (Coloração pela hematoxilina-eosina.)

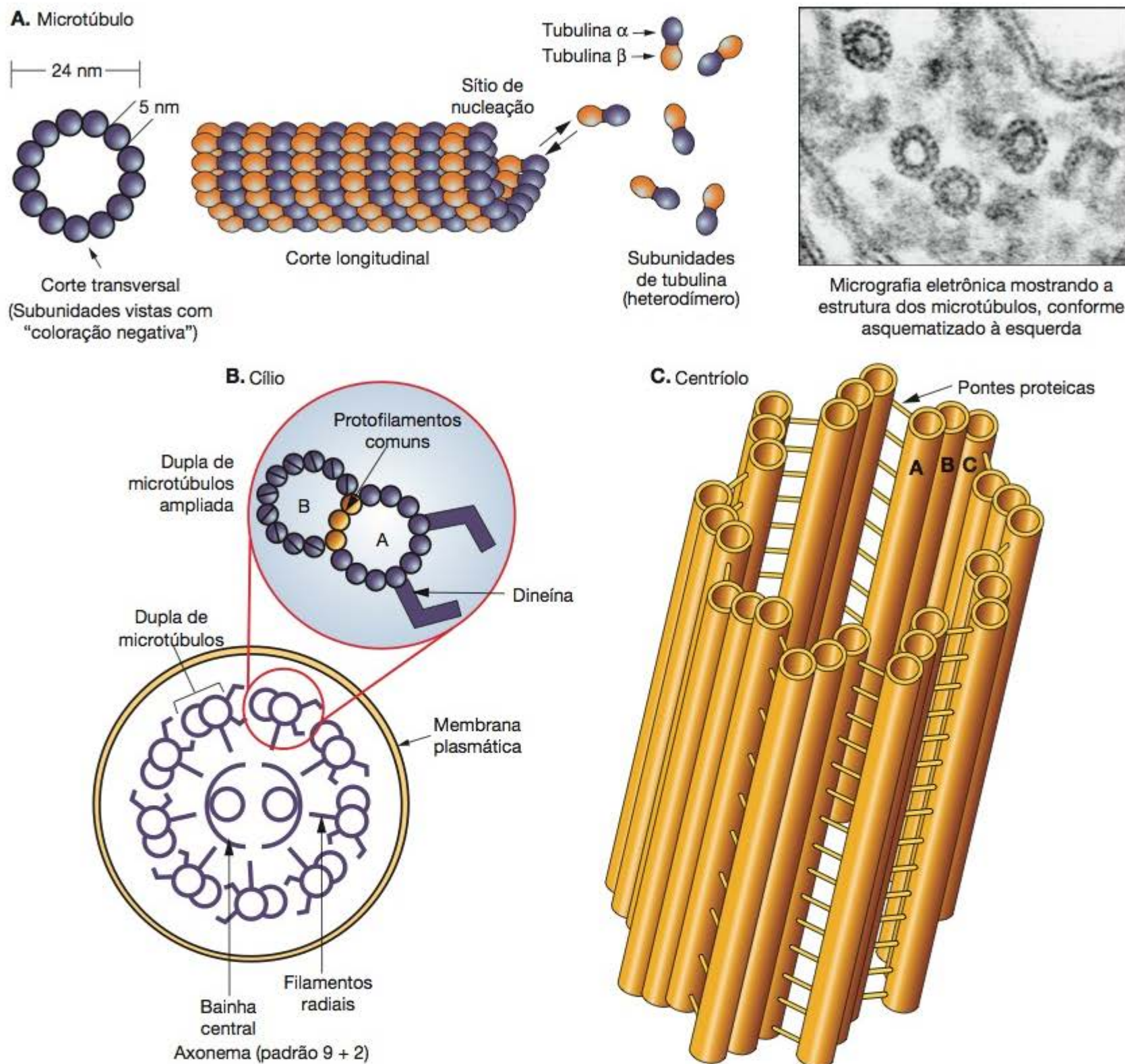



Figura 2.34 Representação esquemática de microtúbulos, cílios e centríolo. **A.** Microtúbulos vistos no microscópio eletrônico após fixação com glutaraldeído e ácido tânico. As subunidades de tubulina, não coradas, são delineadas pelo ácido tânico, que é elétron-denso. O corte transversal dos túbulos revela um anel de 13 subunidades, enquanto, em corte longitudinal, os túbulos aparecem compostos de 13 protofilamentos. Os microtúbulos podem modificar seu tamanho pela perda ou pelo ganho de unidades de tubulina. **B.** O corte transversal de um cílio revela uma parte central formada de microtúbulos, o axonema. O axonema consiste em dois microtúbulos centrais circundados por nove duplas de microtúbulos. Nas duplas, o microtúbulo A é completo e consiste em 13 subunidades, enquanto o microtúbulo B tem dois ou três protofilamentos comuns com o microtúbulo A. Quando ativados, os braços de dineína ligam-se ao microtúbulo adjacente e promovem o deslizamento dos túbulos, desde que exista ATP para fornecer energia. **C.** Os centríolos consistem em nove trincas de microtúbulos ligadas umas às outras. Em cada trinca, o microtúbulo A é completo e consiste em 13 subunidades, enquanto os microtúbulos B e C têm subunidades de tubulina em comum. Em condições normais; essas organelas são encontradas em pares, com um centríolo formando ângulo reto com o outro.

mentos guiados pelos microtúbulos são impulsionados por **proteínas motoras**, que utilizam energia de ATP.

Os microtúbulos representam ainda a base morfológica de várias organelas citoplasmáticas complexas, como os **corpúsculos basais**, **centríolos**, **cílios** e **flagelos**. Os centríolos são estruturas cilíndricas (0,15 μm de diâmetro e 0,3 a 0,5 μm de comprimento), compostos principalmente por microtúbulos curtos e altamente organizados (Figura 2.34). Cada centríolo é composto de nove conjuntos de três microtúbulos. Os microtúbulos ficam tão próximos que os adjacentes têm uma parte da parede em comum. As células que não estão em divisão têm um único par de centríolos. Em cada par os centríolos dispõem-se em ângulo reto, um em relação ao outro. Na fase S do ciclo celular (Capítulo 3), que precede a mitose, cada centríolo se duplica, formando-se assim dois pares. Durante a mitose, cada par se movimenta para cada polo da célula e se torna um centro de organização do fuso mitótico.

Nas células que não estão em divisão, os pares de centríolos localizam-se próximo ao núcleo e ao complexo de Golgi. O par de centríolos mais o material granular localizado em volta dele constitui o **citocentro** ou **centrossomo** (Figura 2.35).

Os **cílios** e **flagelos** são prolongamentos móveis, contendo microtúbulos na sua parte central. As células ciliadas têm grande número de cílios com o comprimento de 2 a 10 μm. Cada célula flagelada tem apenas um flagelo, com o comprimento de 100 a 200 μm. Os cílios e flagelos têm o diâmetro de 0,3 a 0,5 μm e apresentam estrutura semelhante. No organismo dos mamíferos muitas células epiteliais são ciliadas, mas os flagelos são encontrados apenas nos espermatozoides.

Na base de cada cílio ou flagelo existe um **corpúsculo basal**, que é semelhante a um centríolo, exceto em sua extremidade mais profunda no citoplasma, que tem uma complexa organização central comparada com uma roda de carroça. Na extremidade apical do corpúsculo basal, as nove trincas de microtúbulos convergem para as nove duplas encontradas nos axonemas dos cílios e flagelos.

Histologia aplicada

Foram descritas diversas mutações que afetam as proteínas dos cílios e flagelos. Algumas dão origem à síndrome dos cílios imóveis, o que leva à infertilidade masculina (devido à imobilidade do flagelo dos espermatozoides) e a infecções crônicas das vias respiratórias, como sinusite, tanto no homem como na mulher (devido à ausência da atividade limpadora dos cílios das vias respiratórias).

Filamentos de actina (microfilamentos)

A atividade contrátil do músculo resulta primariamente da interação de duas proteínas: **actina** e **miosina**. A actina é encontrada no músculo como filamentos finos (5 a 7 nm de diâmetro) compostos de subunidades globulares organizadas em uma hélice de dois fios. Estudos estruturais e bioquímicos mostraram que existem diversos tipos de actina e que essa proteína é encontrada no citoplasma de todas as células.

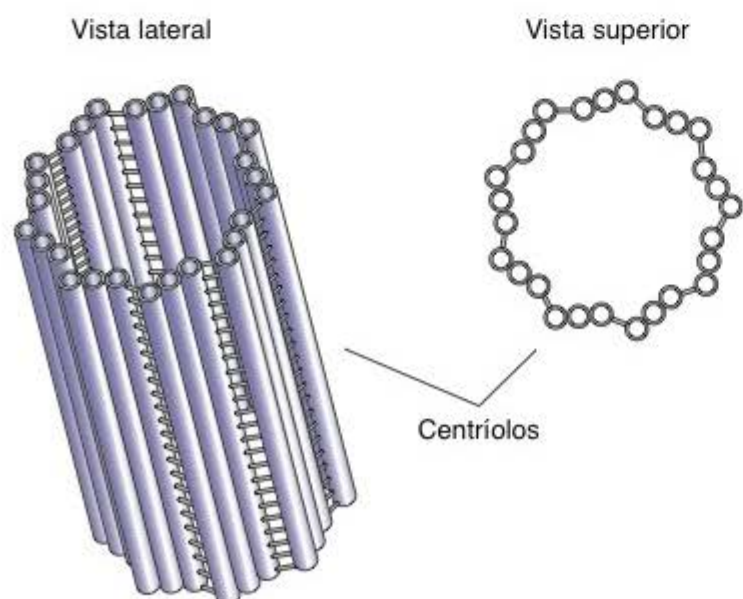



Figura 2.35 Desenho de um centrossomo, com seu material proteico granular circundando um par de centríolos dispostos em ângulo reto um em relação ao outro. Cada centríolo é constituído por nove feixes de microtúbulos, com três microtúbulos em cada feixe.

Os filamentos de actina podem organizar-se de diversas maneiras:

- No músculo estriado eles assumem uma estrutura paracristalina, em associação com filamentos grossos (16 nm) de miosina
- Na maioria das células, a actina constitui uma rede no citoplasma e forma uma delgada camada próximo à superfície interna da membrana plasmática, denominada **córtex celular**. A actina do córtex celular participa de diversas atividades, como endocitose, exocitose e migração das células
- Também se encontram filamentos de actina associados a organelas, vesículas e grânulos citoplasmáticos. Esses filamentos, ao interagir com a miosina, produzem correntes citoplasmáticas que transportam diversas moléculas e estruturas
- No final da divisão celular, microfilamentos de actina associados à miosina formam uma cinta cuja constrição resulta na divisão das células mitóticas em duas células-filhas.

Enquanto os filamentos de actina nas células musculares são estruturalmente estáveis, os das células não musculares se dissociam e reorganizam com grande facilidade (Figura 2.36). A polimerização dos filamentos de actina é influenciada por pequenas variações no teor de Ca^{2+} e

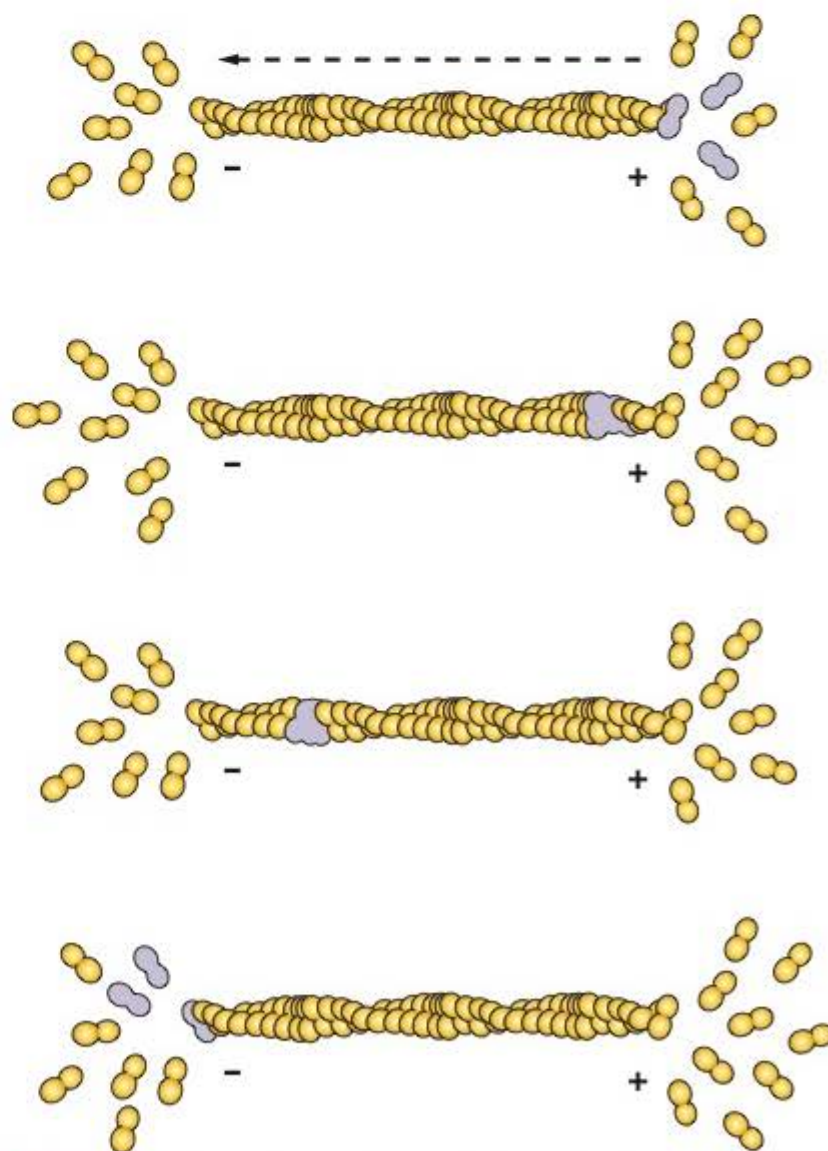



Figura 2.36 Filamento de actina do citosol. Os dímeros de actina são adicionados na extremidade mais (+) do filamento, enquanto na extremidade menos (–) predomina a remoção dos dímeros. Assim, o filamento pode crescer ou diminuir de tamanho, de acordo com as necessidades da célula.

AMP cíclico (cAMP). As células contêm também muitas proteínas que são capazes de associação com a actina e participam da regulação da polimerização e agregação lateral dos microfilamentos para formar feixes. A grande atividade dos mecanismos de controle da formação e desmonte dos microfilamentos fica clara quando se constata que apenas metade das moléculas de actina está sob a forma de microfilamentos.

A atividade contrátil dos microfilamentos depende da interação da actina com a miosina. A estrutura e a atividade do filamento espesso de miosina estão descritas no Capítulo 10.

Filamentos intermediários

Além dos filamentos finos de actina e dos filamentos espessos de miosina, as células contêm filamentos com diâmetro de aproximadamente 10 nm, os **filamentos intermediários** (Figura 2.37). Esses filamentos são constituídos por diversas proteínas:

- **Queratinas**: são codificadas por uma família de genes e têm diferenças químicas e imunitárias. As queratinas são encontradas nas células dos tecidos epiteliais. São encontradas também em estruturas extracelulares
- **Vimentina**: proteína que constitui, principalmente, os filamentos intermediários das células originadas do mesênquima (um tecido embrionário). A vimentina é uma proteína única com 56 a 58 kDa que pode copolimerizar com desmina e com a proteína fibrilar ácida da glia para formar filamentos intermediários mistos
- **Desmina**: encontrada nos filamentos intermediários do tecido muscular liso e nas linhas Z dos músculos esquelético e cardíaco
- **Proteína fibrilar ácida da glia** ou GFAP (*glial fibrillary acidic protein*): característica dos filamentos intermediários dos astrócitos (ver *Tecido Nervoso*, Capítulo 9)
- **Proteínas dos neurofilamentos** encontradas nos filamentos intermediários das células nervosas.

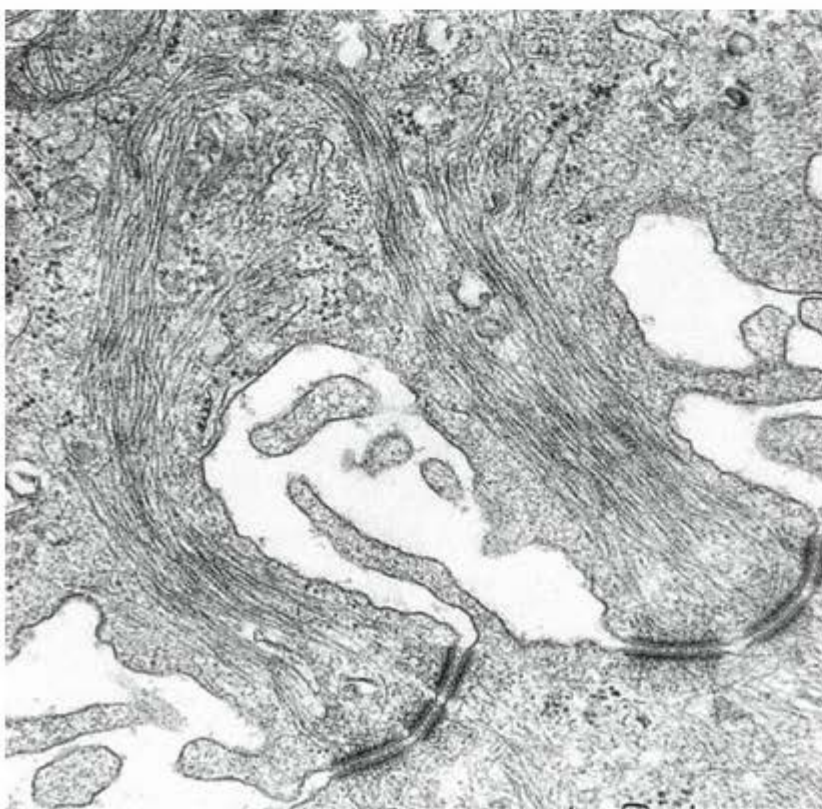



Figura 2.37 Esta micrografia eletrônica de células epiteliais da pele mostra filamentos intermediários de queratina associados a desmossomos.

Histologia aplicada

Os filamentos intermediários específicos encontrados em células cancerosas podem sugerir o tecido de origem do tumor, uma informação útil para orientar o diagnóstico e o tratamento. Em geral, a identificação dos filamentos intermediários em biopsias de tecidos é feita por meio de técnicas de imunocitoquímica.

Depósitos citoplasmáticos

Em geral o citoplasma contém depósitos transitórios, constituídos de reserva de nutrientes ou outras substâncias. Gotículas de lipídios, principal reserva energética, são frequentes (Figura 2.38) e muito abundantes nas células do tecido adiposo, nas da camada cortical da glândula adrenal e nas células do fígado. Depósitos de hidratos de carbono, sob a forma de grânulos de glicogênio, outra reserva energética, também são frequentes na maioria das células. Nas micrografias eletrônicas, o glicogênio se apresenta como aglomerados de partículas pequenas e elétron-densas (Figura 2.39). Depósitos de pigmentos também são encontrados (Figura 2.40): alguns como a melanina, sintetizados pela própria célula, e outros como o caroteno, ingeridos com os alimentos. A melanina é um pigmento abundante na epiderme e na camada pigmentar da retina, sob a forma de grânulos envolvidos por membrana.

Lipofuscina é um pigmento pardo que aumenta nas células com a idade. Sua constituição química é complexa e pouco conhecida. Os grânulos de lipofuscina são constituídos por substâncias que não foram digeridas

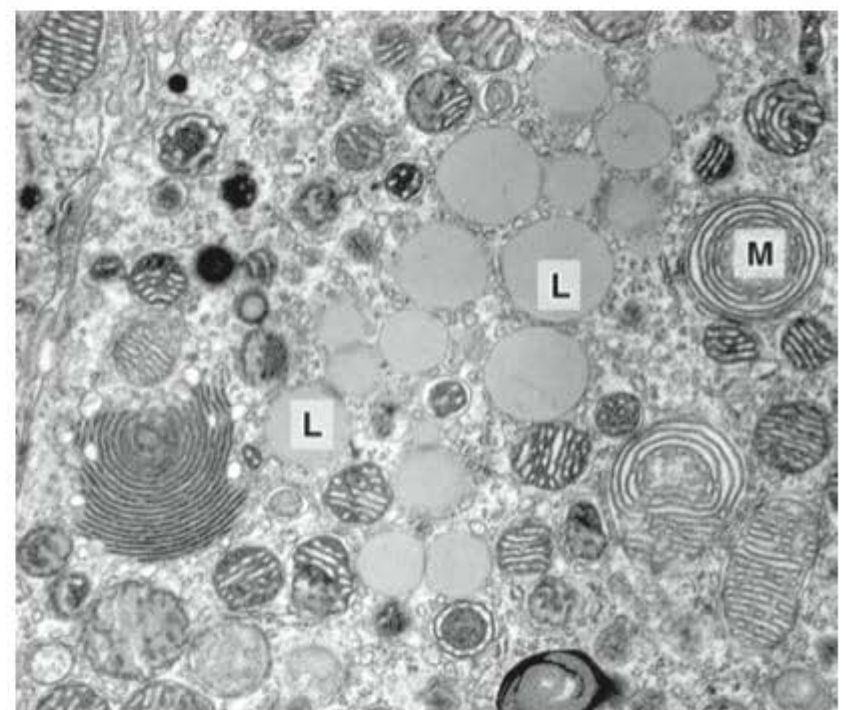



Figura 2.38 O corte da glândula adrenal mostra gotículas lipídicas (L) e mitocôndrias (M) anormais. (19.000×.)

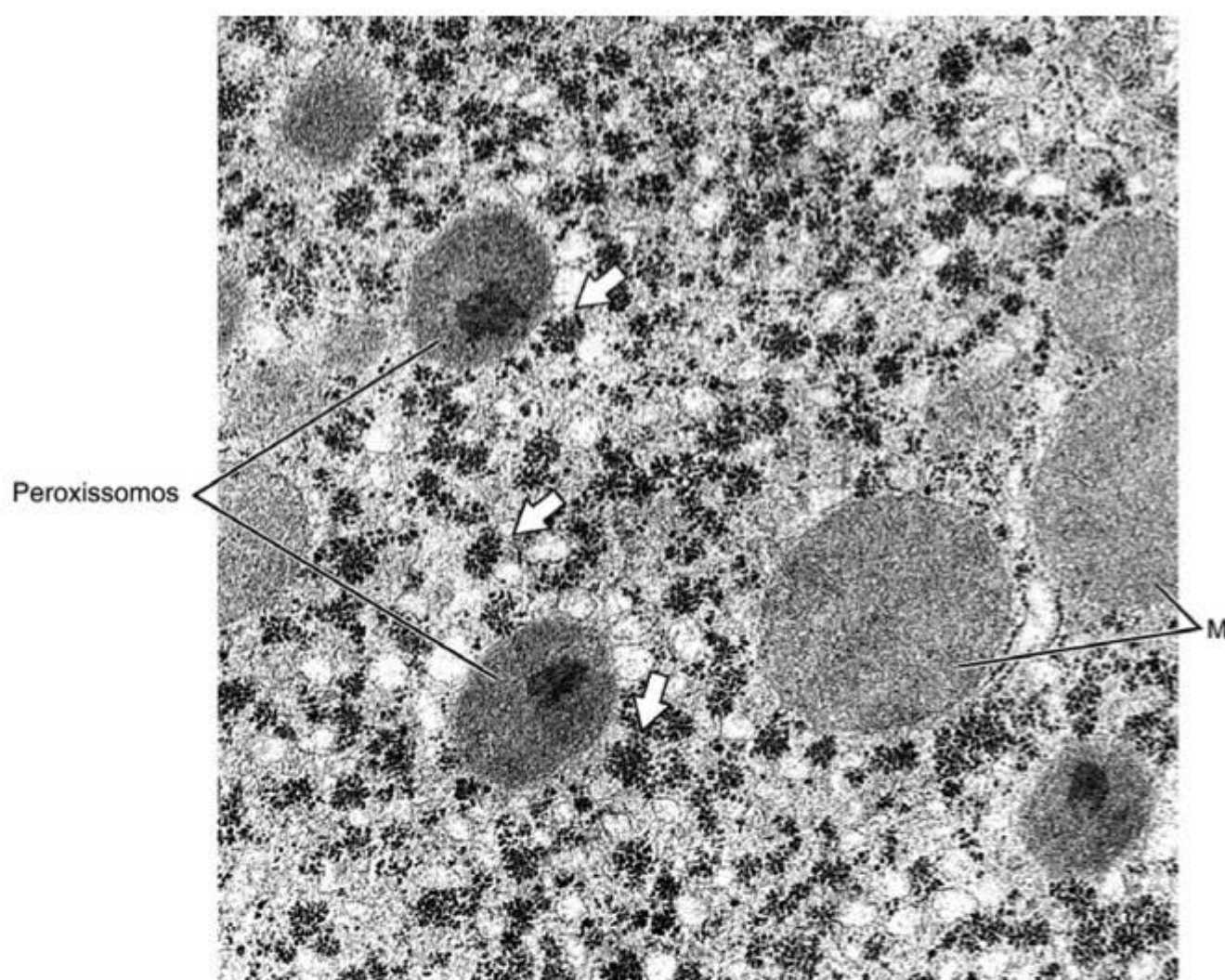



Figura 2.39 Elétron-micrografia de corte de célula hepática. O citoplasma contém muito glicogênio, que se apresenta como agregados irregulares de partículas elétron-densas (*setas*). São observados no campo alguns peroxissomos, formações arredondadas com uma região central densa aos elétrons, e também mitocôndrias (M). (30.000×.)

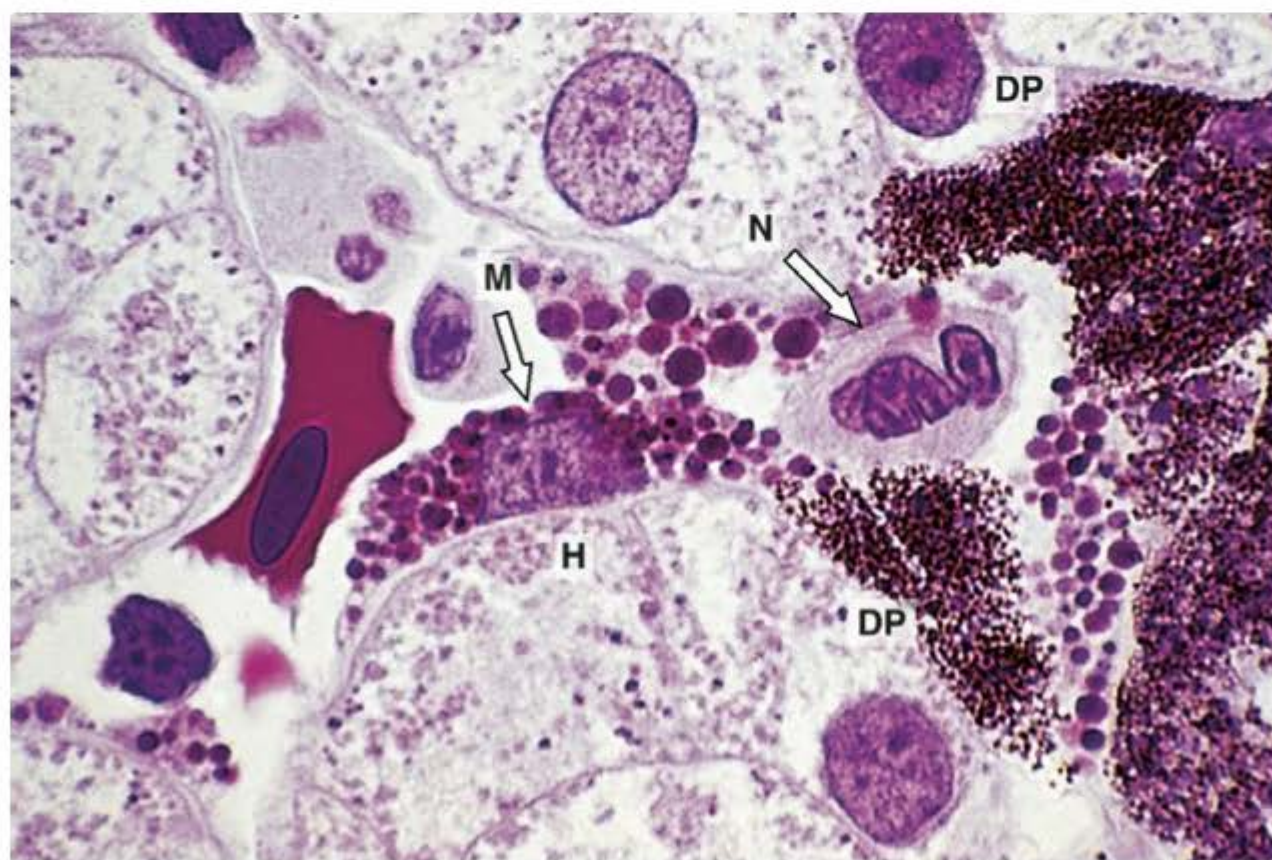



Figura 2.40 Corte de fígado de anfíbio que mostra células com depósitos de pigmento (DP) no citoplasma, macrófago (M), hepatócitos (H) e um neutrófilo do sangue (N). (Coloração: Giemsa. Médio aumento.)

pelos lisossomos. São encontrados principalmente nas células que não se renovam, como os neurônios e as do músculo cardíaco.

▪ Citosol ou matriz citoplasmática

Antigamente, admitia-se que o citoplasma situado entre as organelas e inclusões não apresentava estrutura e seria constituído por uma solução de enzimas, metabólitos, íons e água. Essa suposição era apoiada pela técnica de homogeneização e centrifugação fracionada, que torna possível o isolamento das organelas, mas deixa um sobrenadante apenas com moléculas solúveis. Hoje se sabe que a homogeneização rompe a **malha microtrabecular**, que compreende microfilamentos de actina, microtúbulos, subunidades proteicas desses componentes do citoesqueleto, miosina, enzimas e outras moléculas, formando um conjunto com estruturação molecular, o **citosol** ou **citomatriz**. Também são encontradas no citosol moléculas menores como glicose, vitaminas e aminoácidos. Um componente importante do citosol são as proteínas motoras que participam do transporte intracelular de organelas e vesículas. O citosol fornece substrato para a organização de moléculas enzimáticas que funcionam melhor quando ordenadas em sequência, e não dispostas ao acaso, quando dependeriam de colisões esporádicas com os respectivos substratos. No citosol se localizam milhares de enzimas que produzem muitos tipos de moléculas, bem como a ruptura de moléculas energéticas, para gerar ATP pela via glicolítica (anaeróbia). Além disso, toda a maquinaria para a síntese proteica (rRNA, mRNA, tRNA, enzimas e outros fatores) está contida no citosol.

▸ Bibliografia

Afzelius BA, Eliasson R: Flagellar mutants in man: On the heterogeneity of the immotile-cilia syndrome. *J Ultrastruct Res* 1979;**69**:43.

Alberts B *et al.*: *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed. Garland, 2002.

Aridor M, Balch WE: Integration of endoplasmic reticulum signaling in health and disease. *Nat Med* 1999;**5**:745.

Barrit GJ: *Communication within Animal Cells*. Oxford Univ. Press, 1992.

Becker WM *et al.*: *The World of the Cell*, 4th ed. Benjamin/Cummings, 2000.

Bittar EW (editor): *Membrane Structure and Function*, 4 vols. Wiley, 1980-1981.

Bretscher MS: The molecules of the cell membrane. *Sci Am* (Oct) 1985; **253**:100.

Brinkley BR: Microtubule organizing centers. *Annu Rev Cell Biol* 1985; **1**:145.

Brown MS *et al.*: Recycling receptors: The round-trip itinerary of migrant membrane proteins. *Cell* 1983;**32**:663.

Cooper GM: *The Cell: A Molecular Approach*. ASM Press/Sinauer, 1997.

DeDuve C: *A Guided Tour of the Living Cell*. Freeman, 1984.

DeDuve C: *Blue Print for a Cell. The Nature and Origin of Life*. Neil Patterson Publishers, 1991.

DeDuve C: Microbodies in the living cell. *Sci Am* (May) 1983; **248**:74.

Dingle JT (editor): *Lysosomes in Biology and Pathology*, 6 vols. Elsevier/North-Holland, 1969-1979.

Dustin P: *Microtubules*, 2nd ed. Springer-Verlag, 1984.

Farquhar MG: Progress in unraveling pathways of Golgi traffic. *Annu Rev Cell Biol* 1985;**1**:447.

Fawcett D: *The Cell*, 2nd ed. Saunders, 1981.

Krstić RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. Springer-Verlag, 1979.

Lodish H *et al.*: *Molecular Cell Biology*, 4th ed. Freeman, 1999.

Mitchison TJ, Cramer LP: Actin-based cell motility and cell locomotion. *Cell* 1996;**84**:371.

Osborn M, Weber K: Intermediate filaments: Cell-type-specific markers in differentiation and pathology. *Cell* 1982;**31**:303.

Pollard TD, Earnshaw WC: *Cell Biology*. Saunders, 2004.

Pfeffer SR, Rothman JE: Biosynthetic protein transport and sorting in the endoplasmic reticulum. *Annu Rev Biochem* 1987;**56**:829.

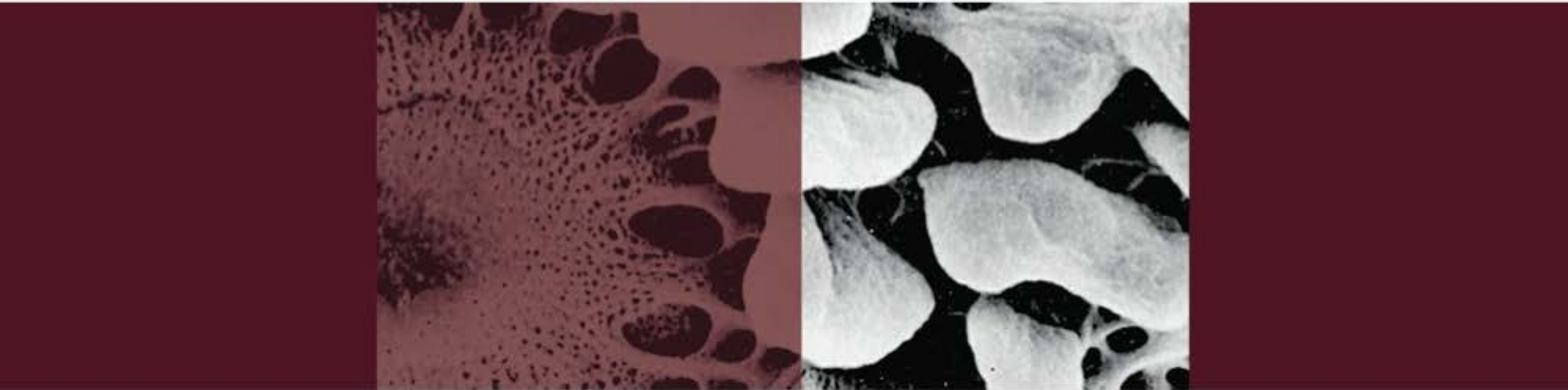
Rothman J: The compartmental organization of the Golgi apparatus. *Sci Am* (Sept) 1985;**253**:74.

Simons K, Ikonen E: How cells handle cholesterol. *Science* 2000; **290**:1721.

Trent RJ: *Molecular Medicine. An Introductory Text for Students*. Churchill Livingstone, 1993.

Tzagoloff A: *Mitochondria*. Plenum, 1982.

Weber K, Osborn M: The molecules of the cell matrix. *Sci Am* (Oct) 1985;**253**:110.

Wolfe SL: *Molecular and Cellular Biology*. Wadsworth, 1993.

3 Núcleo Celular

▸ Núcleo celular e seus principais componentes

O núcleo é o centro de controle de todas as atividades celulares porque contém, nos cromossomos, todo o genoma (DNA) da célula, exceto apenas o pequeno genoma das mitocôndrias. Chama-se genoma o conjunto da informação genética codificada no DNA. Além de conter a maquinaria molecular para duplicar seu DNA, o núcleo é responsável pela síntese e pelo processamento de todos os tipos de RNA (rRNA, mRNA e tRNA), que são exportados para o citoplasma. Todavia, o núcleo não sintetiza proteínas, dependendo das que são produzidas no citoplasma e transferidas para o núcleo.

A forma do núcleo é variável e característica de cada tipo celular, mas, geralmente, apresenta-se como uma estrutura arredondada ou alongada, com 5 a 10 mm, que se cora pelos corantes básicos e pela hematoxilina. Em geral, cada célula tem apenas um núcleo, localizado no seu centro (Figura 3.1), mas há células multinucleadas. Os principais componentes do núcleo são o **envoltório nuclear**, a **cromatina**, o **nucléolo**, a **matriz nuclear** e o **nucleoplasma** (Figuras 3.1 e 3.2).

Figura 3.2 Estrutura do núcleo. O envoltório nuclear é contínuo com o retículo endoplasmático. HC, heterocromatina; EC, eucromatina. As partes fibrilar (F) e granular (G) do nucléolo podem ser vistas. A parte de heterocromatina que circunda o nucléolo constitui a cromatina associada ao nucléolo. Aparecem porções de eucromatina (*setas*) espalhadas no interior do nucléolo.

▪ Envoltório nuclear

O conteúdo intranuclear é separado do citoplasma pelo **envoltório nuclear**, porém o que se vê ao microscópio óptico como envoltório nuclear é principalmente a camada de cromatina que o reveste internamente (Figuras 3.2 a 3.4). O microscópio eletrônico mostrou que o envoltório nuclear é constituído por duas membranas separadas por um espaço de 40 a 70 nm, a **cisterna perinuclear** (Figuras 3.2 e 3.4). A membrana nuclear externa contém polirribossomos presos à sua superfície citoplasmática e é contínua com o retículo endoplasmático granuloso.

O envoltório nuclear apresenta **poros**, e tem uma estrutura denominada **complexo do poro** (Figuras 3.5 a 3.8), cuja função é o transporte seletivo de moléculas para fora

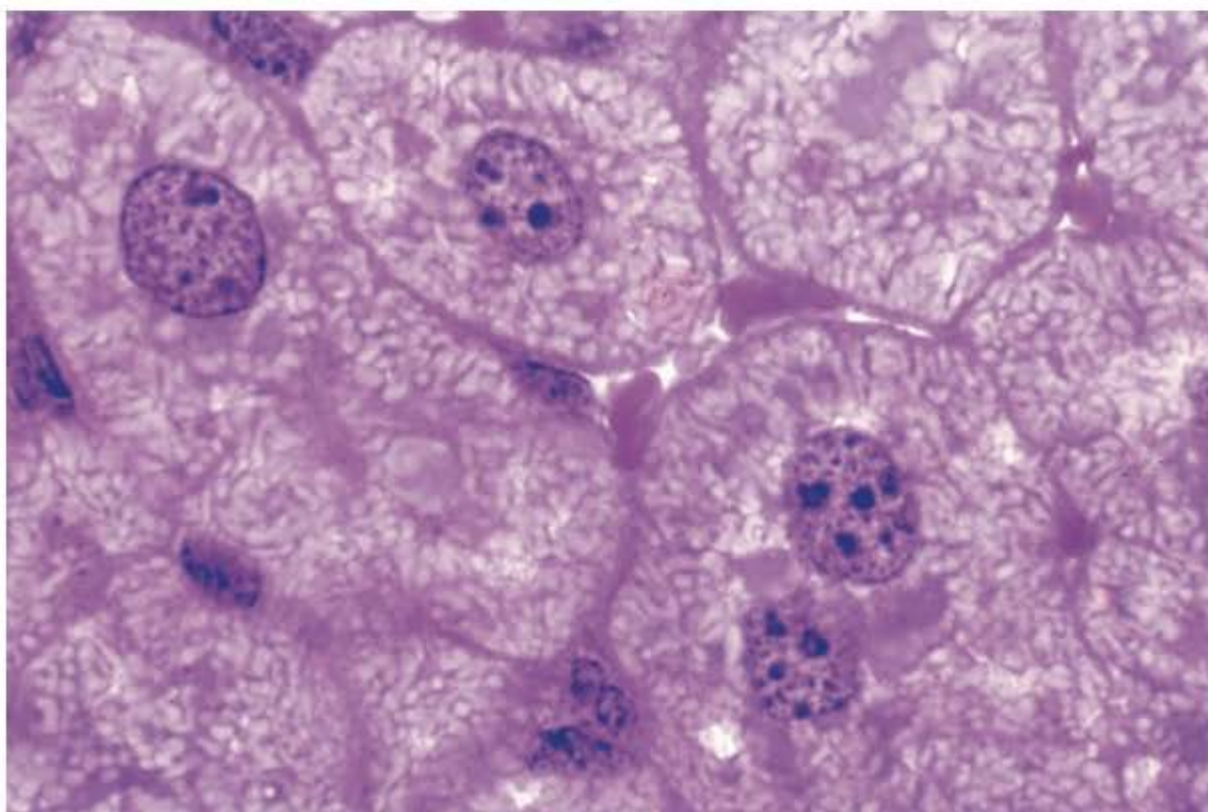
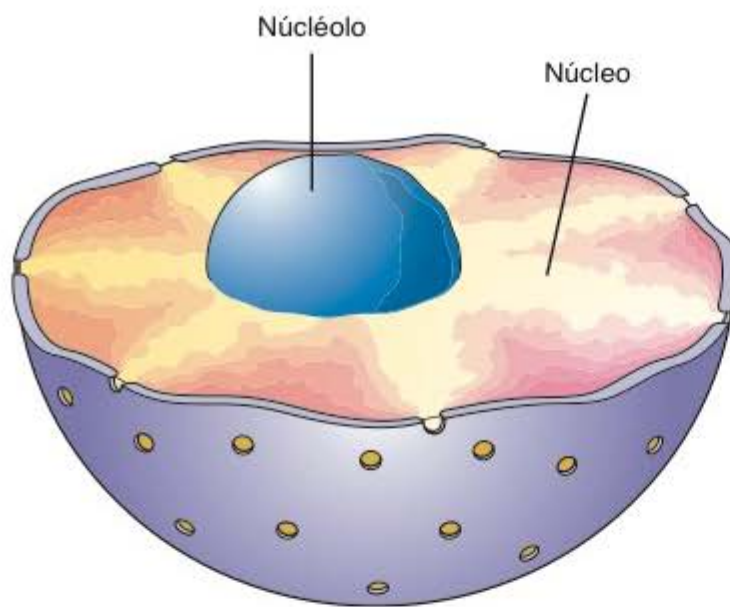



Figura 3.1 Células do fígado (hepatócitos). Os núcleos estão bem corados e visíveis. O envelope nuclear torna-se visível em razão da condensação de cromatina na sua face interna. Isolado, o envelope nuclear não é visível ao microscópio óptico. Muitos núcleos mostram seus nucléolos. Um hepatócito tem dois núcleos. (Coloração pela pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

Núcléolo

Núcleo

Figura 3.3 Esta representação tridimensional do núcleo celular mostra a distribuição dos poros nucleares, a heterocromatina (regiões escuras), a eucromatina (regiões claras) e o nucléolo. Note que a heterocromatina presa à superfície interna do envelope nuclear não fecha os poros. O número de poros nucleares varia muito de uma célula para outra.

e para dentro do núcleo. No poro, as duas membranas que constituem o envoltório nuclear são contínuas. O envoltório nuclear é impermeável a íons e moléculas, de modo que o trânsito entre o núcleo e o citoplasma é feito pelo complexo do poro.

O complexo do poro é uma estrutura cilíndrica, constituída por mais de 100 proteínas, de contorno octogonal, que provoca saliência no interior e na face citoplasmática do núcleo. Apresenta diâmetro externo de aproximadamente 120 nm e um canal central com 9 nm. Íons e moléculas medindo até 9 nm passam livremente pelo complexo do poro nuclear, por difusão passiva. Em contrapartida, moléculas e complexos moleculares com mais de 9 nm são transferidos por transporte ativo, um processo mediado por receptores, que requer energia derivada da hidrólise de adenosina trifosfato (ATP) e se realiza em duas etapas. Na primeira, proteínas com um ou mais sinais de destinação nuclear ou NSL (*nuclear signal location*) ligam-se a proteínas específicas do citosol, formando um complexo que adere temporariamente à periferia do poro nuclear, sem gasto de energia. Na segunda etapa, as moléculas proteicas com um ou mais NSL são transportadas para o interior do núcleo,

Para saber mais

Lâmina nuclear

Em íntima associação com a face interna do envoltório nuclear, exceto na altura dos poros nucleares, encontra-se uma estrutura constituída por uma rede de moléculas proteicas fibrosas, a lâmina nuclear, que estabiliza o envelope nuclear e apoia os cromossomos interfásicos (Figuras 3.5 e 3.8). Durante a intérfase, segmentos de cromatina se prendem à lâmina nuclear, mostrando que os cromossomos interfásicos não estão dispostos ao acaso, mas têm localização precisa dentro do núcleo. A lâmina nuclear é constituída pelas proteínas estruturais, laminas A, B e C, muito semelhantes às proteínas dos filamentos intermediários do citoplasma (consulte o Capítulo 2).

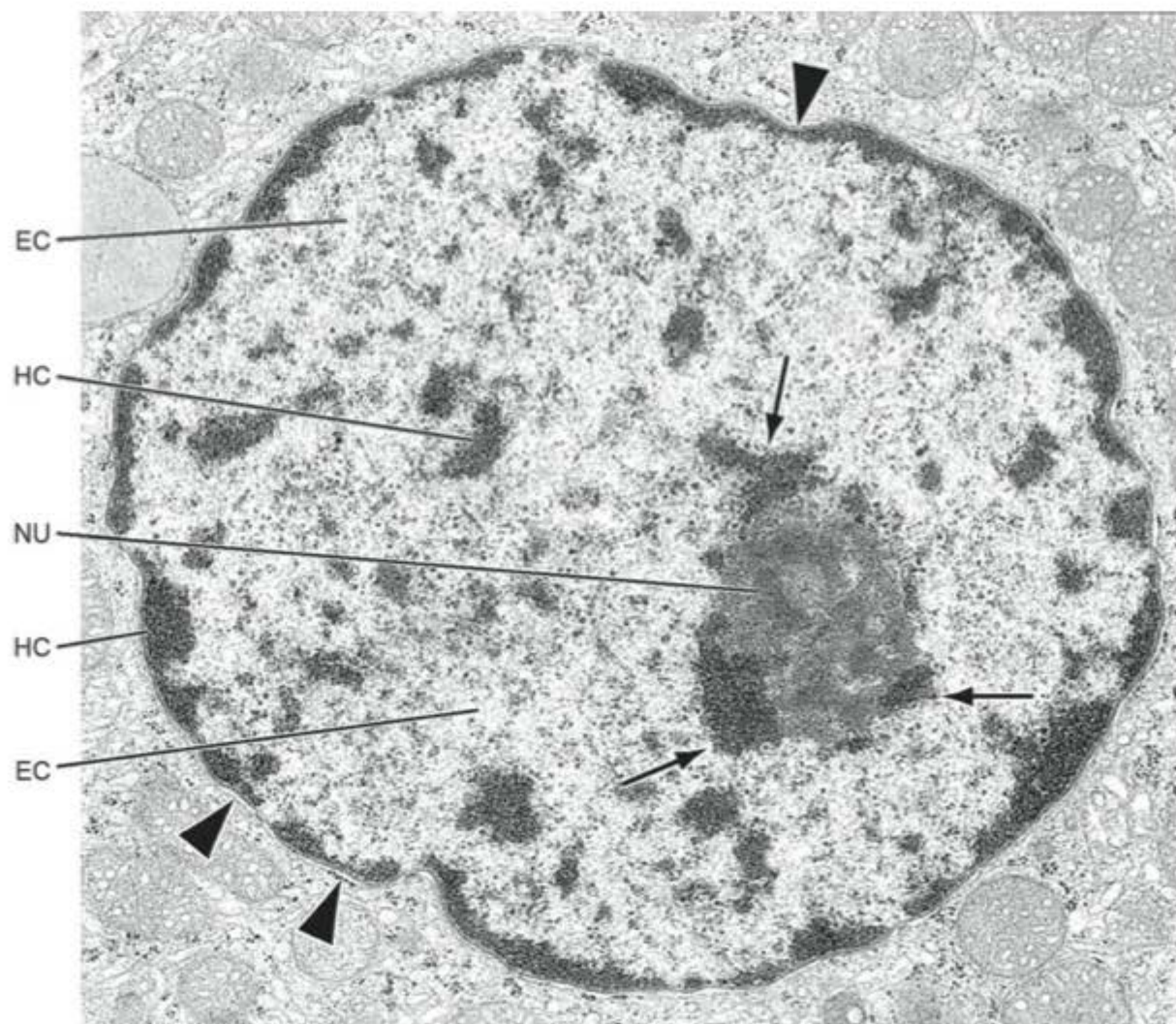



Figura 3.4 Micrografia eletrônica de um núcleo. HC, heterocromatina; EC, eucromatina. *Setas* apontam para o nucléolo (NU). *Pontas de seta* indicam a cisterna perinuclear. (26.000×. Cortesia de J. James.)

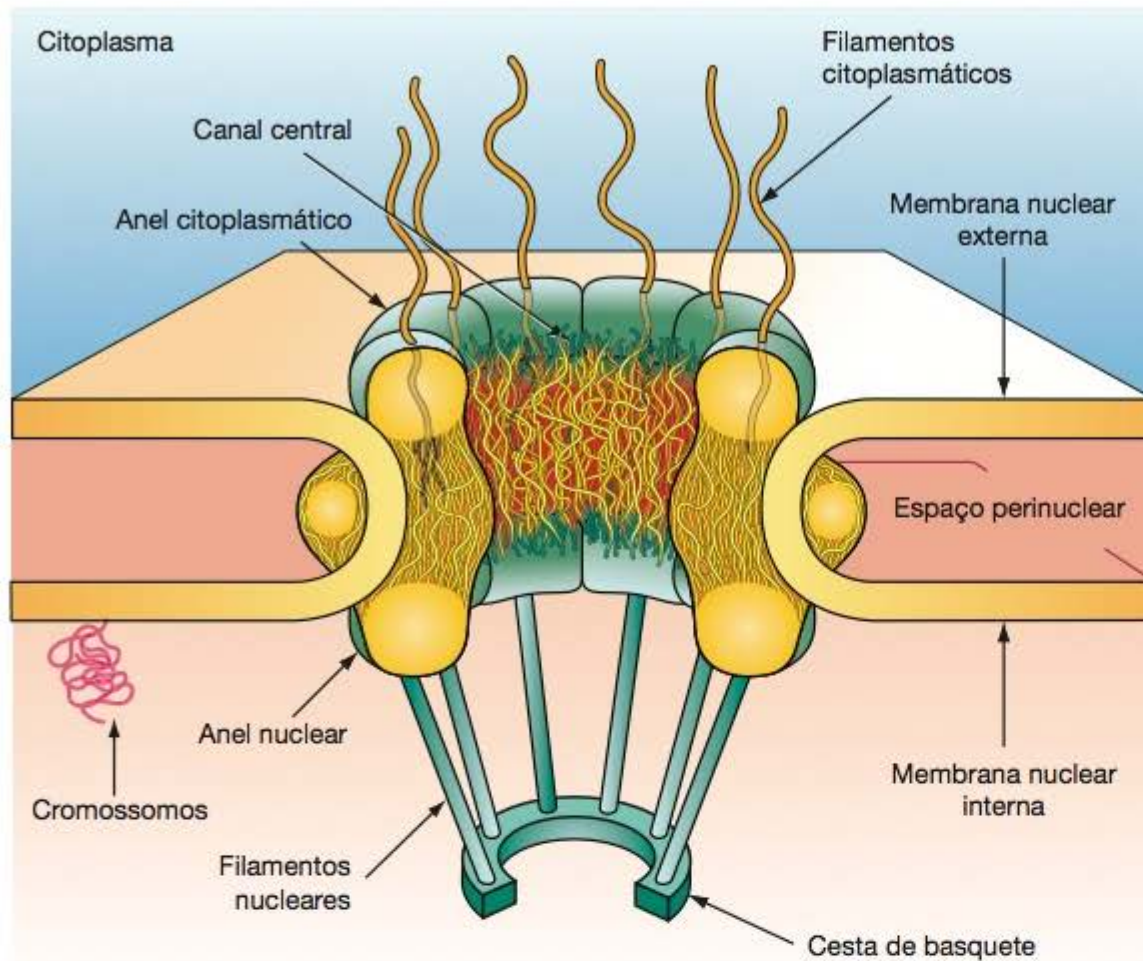



Figura 3.5 Este esquema apresenta a localização da lâmina ou membrana nuclear e os cromossomos (cromatina) presos a ela; mostra também um poro nuclear, constituído por dois anéis proteicos, um no lado intranuclear e o outro no lado citoplasmático do envelope nuclear. Alguns pesquisadores negam a existência de um grânulo cilíndrico no centro do poro.

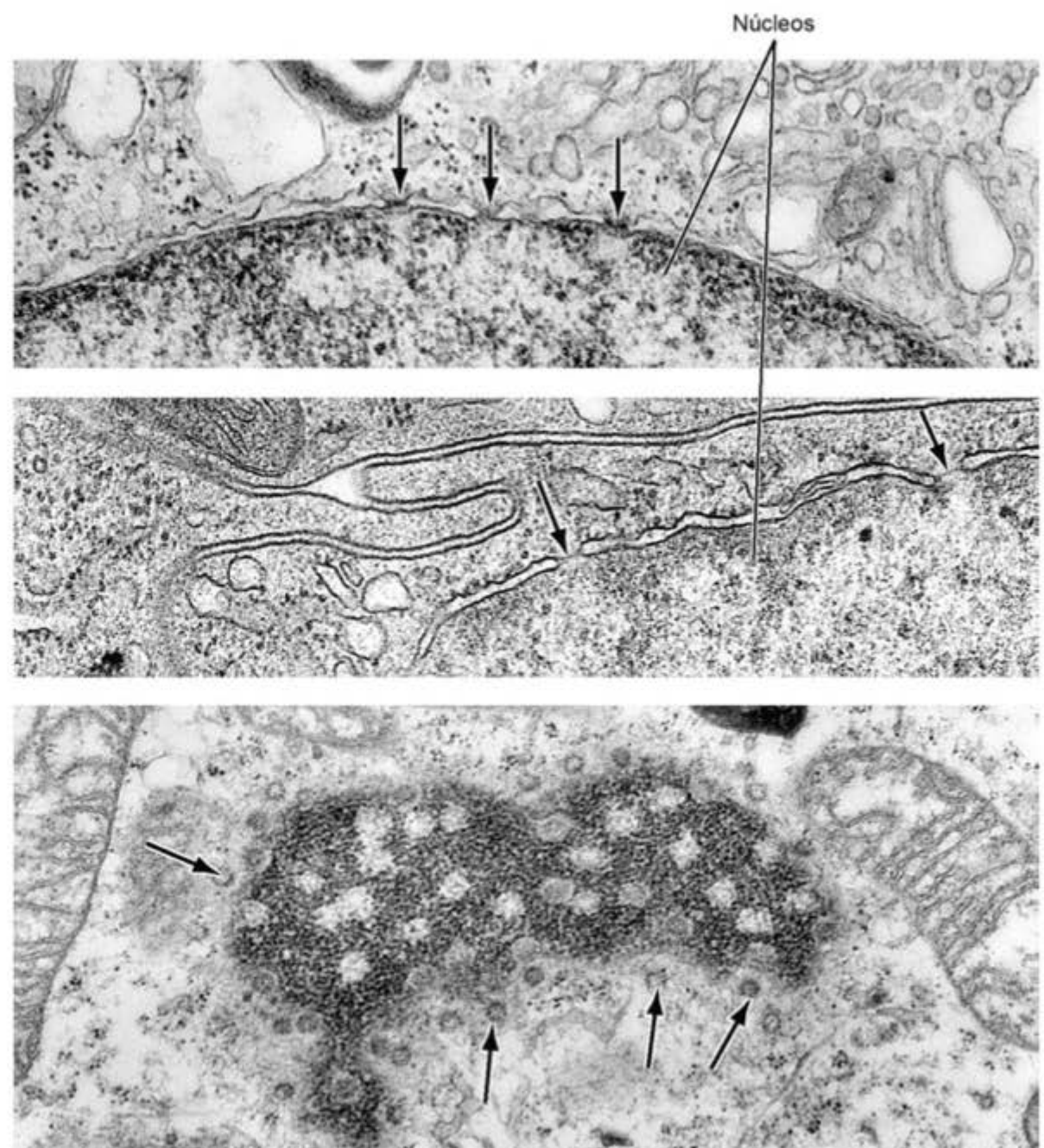



Figura 3.6 Micrografias eletrônicas que mostram envoltórios nucleares compostos de duas membranas e poros nucleares (*setas*). As duas figuras superiores são cortes transversais. Observe que os poros são fechados por diafragmas que aparecem como estruturas arredondadas na micrografia inferior (*setas*). Esses diafragmas apresentam permeabilidade seletiva, deixando passar apenas determinadas substâncias. A cromatina, que geralmente aparece condensada abaixo do envoltório nuclear, não existe na região do poro. (80.000×.)

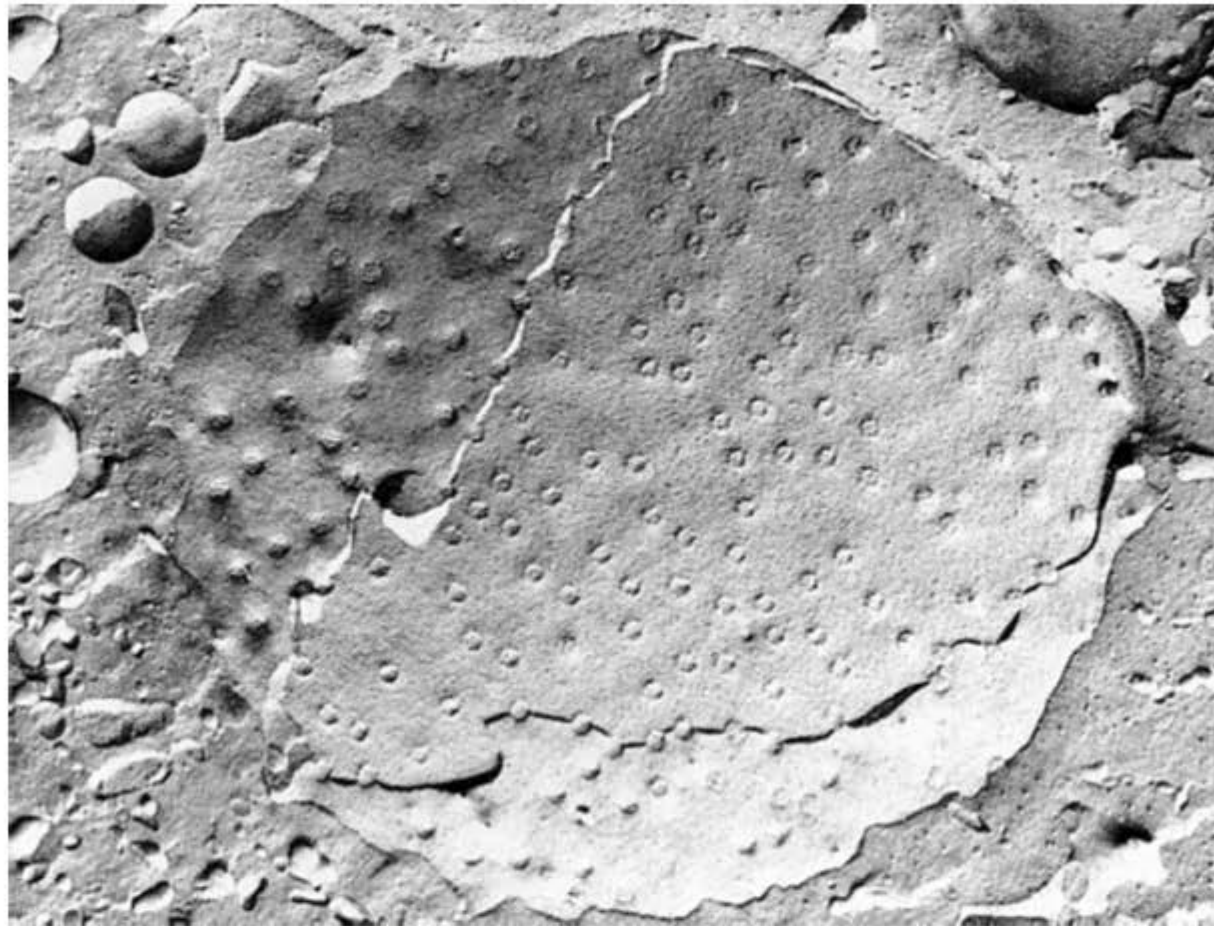



Figura 3.7 Elétron-micrografia de material preparado pelo método de criofratura. Observe as duas membranas do envoltório nuclear e os poros. (Cortesia de P. Pinto da Silva.)

usando a energia de ATP, e a proteína citosólica permanece no citoplasma. Provavelmente, parte da energia do ATP é gasta para dilatar o canal do poro, durante a passagem de molécula ou complexo molecular com mais de 9 nm.

Cromatina

Podem ser identificados dois tipos de cromatina (Figuras 3.2 e 3.4). A **heterocromatina** é elétron-densa, aparece como grânulos grosseiros e é bem visível no microscópio óptico. A heterocromatina é inativa porque nela a hélice dupla de DNA está muito compactada, o que impede a transcrição dos genes. A **eucromatina** aparece granulosa e clara, entre os grumos de heterocromatina. Na eucromatina, o filamento de DNA não está condensado e tem condições de transcrever os genes. Portanto, eucromatina significa cromatina ativa, sendo mais abundante nas células que estão produzindo muita proteína. As variações nas proporções de heterocromatina e eucromatina são responsáveis pelo aspecto mais claro ou mais escuro dos núcleos nos microscópios óptico e eletrônico.

Figura 3.8 Este esquema do modelo dos poros nucleares mostra que a parte intranuclear forma um anel contínuo.

A cromatina é constituída por duplos filamentos helicoidais de DNA associados a proteínas, principalmente **histonas** (Figura 3.9), mas contém também proteínas não histônicas. Há cinco tipos de histonas, denominados H1, H2A, H2B, H3 e H4. O DNA e as histonas formam os nucleossomos. Cada **nucleossomo** é constituído por oito moléculas de histonas, sendo um par de cada tipo (H2A, H2B, H3 e H4), que formam um **octâmero** envolvido por 166 pares de bases de DNA. Um segmento com 48 pares de bases de DNA prende-se à histona H1 (ou H5), que se localiza na periferia, enquanto as do octâmero localizam-se no centro do nucleossomo (Figura 3.9). As proteínas não histônicas exercem diversas funções. Algumas são estruturais e participam da condensação dos cromossomos, outras são reguladoras da atividade dos genes ou são enzimas, como as DNA e RNA polimerases. Os filamentos de nucleossomos se organizam em estruturas cada vez mais complexas até constituírem os cromossomos (Figura 3.10).

Frequentemente se observa, nos núcleos das células de mamíferos do sexo feminino, uma partícula de cromatina bem visível, que não aparece nos núcleos de animais do sexo masculino, chamada **cromatina sexual** (Figura 3.11). A cromatina sexual é um dos dois cromossomos X que se mantém condensado no núcleo interfásico. No homem, cujos cromossomos sexuais são um X e um Y, o cromossomo X único não está condensado, expressa seus genes e não é visível como cromatina sexual.

Figura 3.9 Esquema de um nucleossomo. Na parte central há quatro tipos de histonas, H2A, H2B, H3 e H4 (duas moléculas de cada). Uma molécula de H1 ou H5 se localiza por fora e em associação com o filamento de DNA.

Nas células do epitélio bucal a cromatina sexual aparece sob a forma de um pequeno grânulo, geralmente ligado à membrana nuclear, e esfregaços desse epitélio podem ser usados para verificar o sexo genético. Outro material muito empregado é o esfregaço sanguíneo, no qual a cromatina sexual aparece como um apêndice em forma de raquete nos núcleos dos leucócitos neutrófilos (Figura 3.11).

Histologia aplicada

O estudo da cromatina sexual torna possível a determinação do sexo genético, particularmente útil quando os órgãos genitais deixam dúvida quanto ao sexo, como no hermafroditismo e no pseudo-hermafroditismo. Auxilia também no estudo de outros casos de doenças decorrentes de anomalias no número de cromossomos sexuais. Por exemplo, na síndrome de Klinefelter, os pacientes têm lesões testiculares, azoospermia (ausência de espermatozoides) e outros sintomas, associados à existência de 2 cromossomos X e 1 Y (XXY) nas suas células.

O estudo dos cromossomos progrediu consideravelmente com os métodos para induzir a divisão celular, bloquear as mitoses em metáfase e depois imergi-las em solução hipotônica e achatá-las entre lâmina e lamínula. A membrana plasmática se rompe, e os cromossomos ficam dispostos em um mesmo plano, o que facilita seu estudo. Em fotomicrografias se podem ordenar os cromossomos, de acordo com sua morfologia e na ordem decrescente do tamanho, em pares numerados de 1 a 22, acrescidos dos cromossomos sexuais, XX no sexo feminino ou XY no sexo masculino (Figura 3.12).

O estudo das faixas transversais tornou possível reconhecer com segurança cromossomos muito parecidos e possibilitou também o estudo mais preciso de certos fenômenos genéticos, como deleções e translocações. As faixas são evidenciadas por técnicas nas quais os cromossomos são tratados com soluções salinas ou enzimáticas e corados com corantes fluorescentes ou com o corante de Giemsa, que é usado rotineiramente para a coloração das lâminas de sangue.

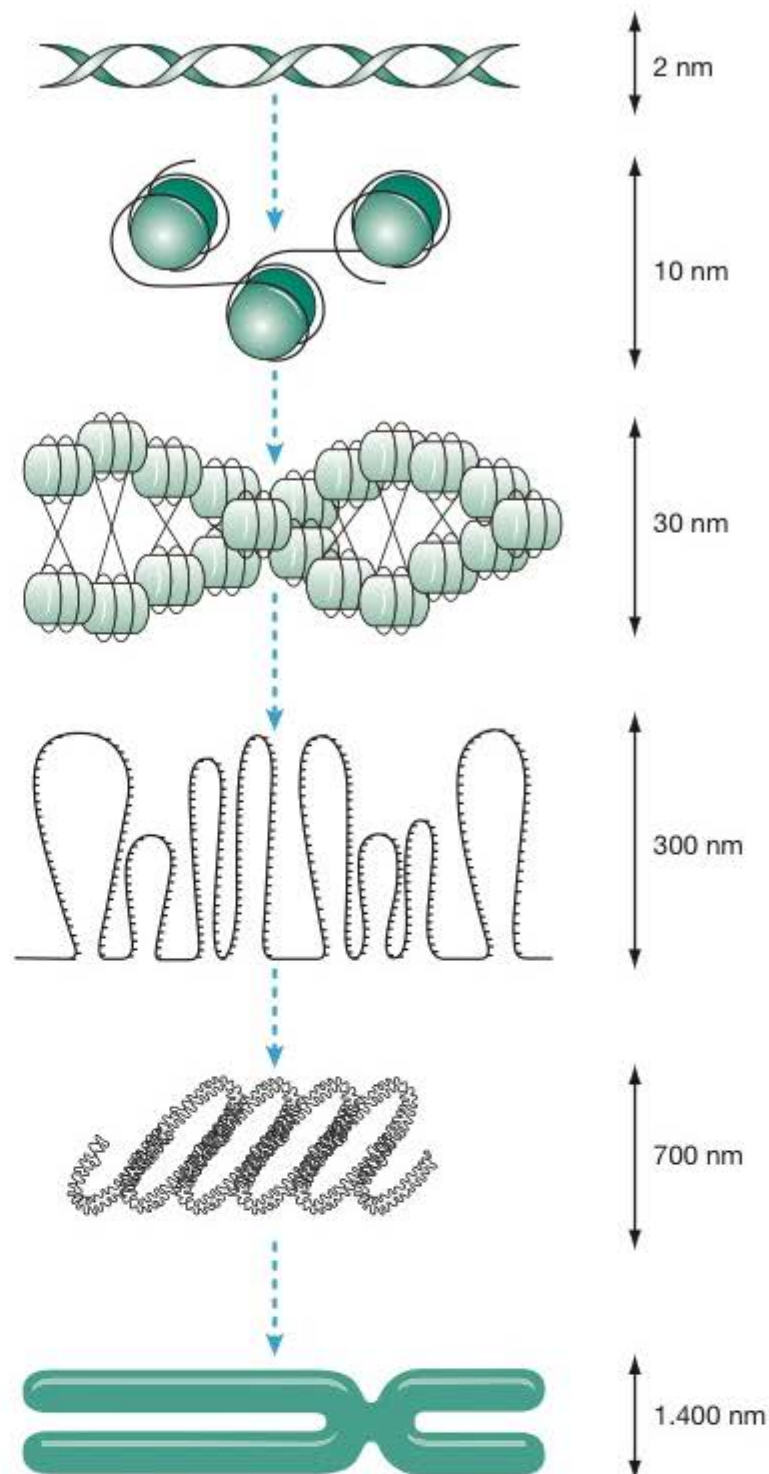



Figura 3.10 Este desenho esquemático mostra o grau crescente de complexidade da estrutura do cromossomo. De cima para baixo, aparece, primeiro, a hélice dupla de DNA, com 2 nm de espessura; em seguida, a associação do DNA com histonas forma nucleossomos em filamentos de 10 nm e de 30 nm. Esses filamentos se condensam em filamentos mais espessos, com cerca de 300 nm e 700 nm. Finalmente, o último desenho mostra um cromossomo metafásico, no qual o DNA exibe sua condensação máxima.

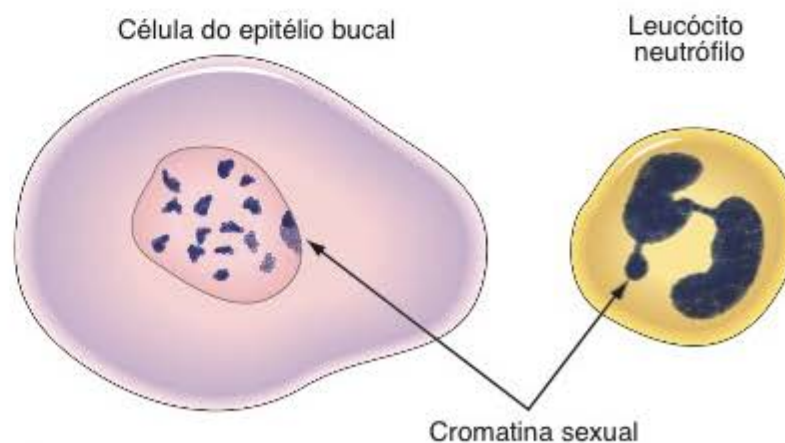



Figura 3.11 Este desenho ilustra a morfologia da cromatina sexual (pessoas do sexo feminino). Nas células do epitélio bucal a cromatina sexual aparece como uma pequena massa densa aderida à membrana nuclear; no neutrófilo, tem o aspecto de uma raquete saliente e presa a um lobo do núcleo, que é irregular nesse tipo de célula (ver Capítulo 12).

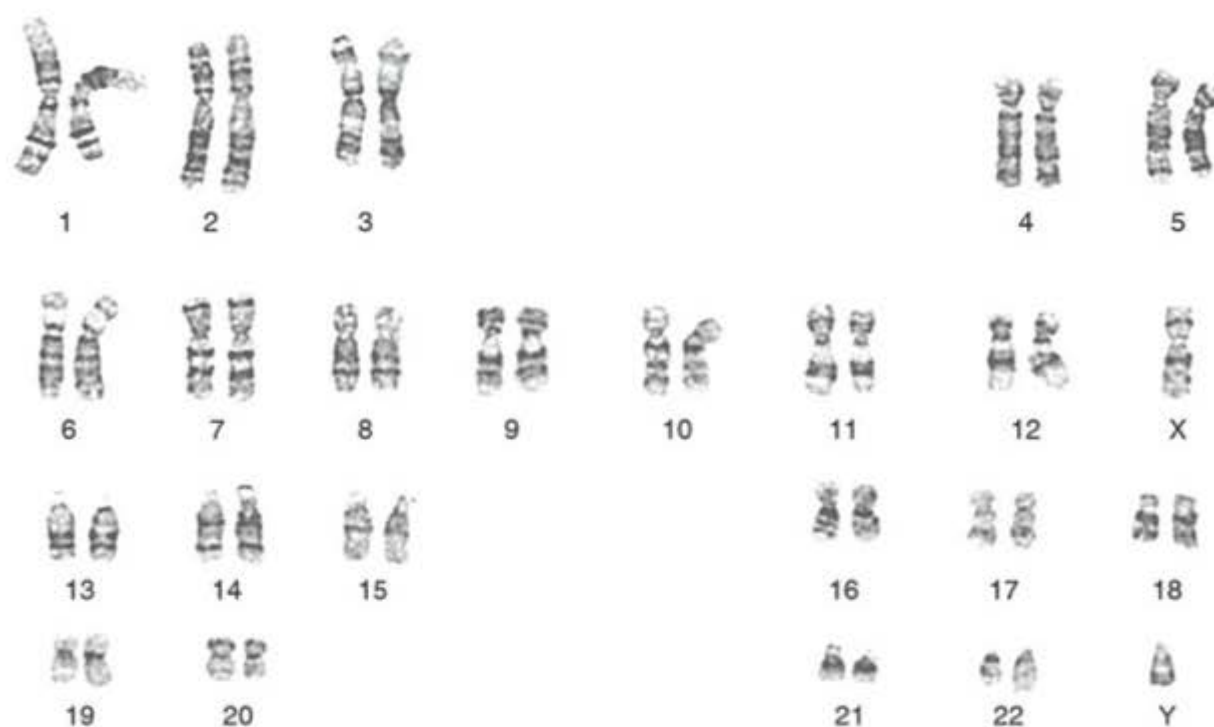



Figura 3.12 Cariótipo humano preparado pela técnica que mostra as faixas dos cromossomos. Cada cromossomo tem um padrão típico de faixas, o que facilita sua identificação e também as relações das faixas com anomalias genéticas. Os cromossomos são agrupados e numerados em pares, de acordo com suas características morfológicas e seu tamanho.

Histologia aplicada

Chama-se cariótipo o conjunto dos cromossomos de uma célula, organizados de acordo com a forma e o tamanho que apresentam (Figura 3.12). O estudo do cariótipo fornece resultados de grande interesse, revelando alterações cromossômicas observadas em tumores, leucemias e em várias doenças hereditárias.

▪ Nucléolos

Os **nucléolos** são as fábricas para produção de ribossomos. Nas lâminas coradas, aparecem como formações intranucleares arredondadas, geralmente basófilas (Figura 3.13), constituídas principalmente por RNA ribossomal (rRNA) e proteínas. Em humanos, os genes que codificam os rRNA localizam-se em cinco cromos-

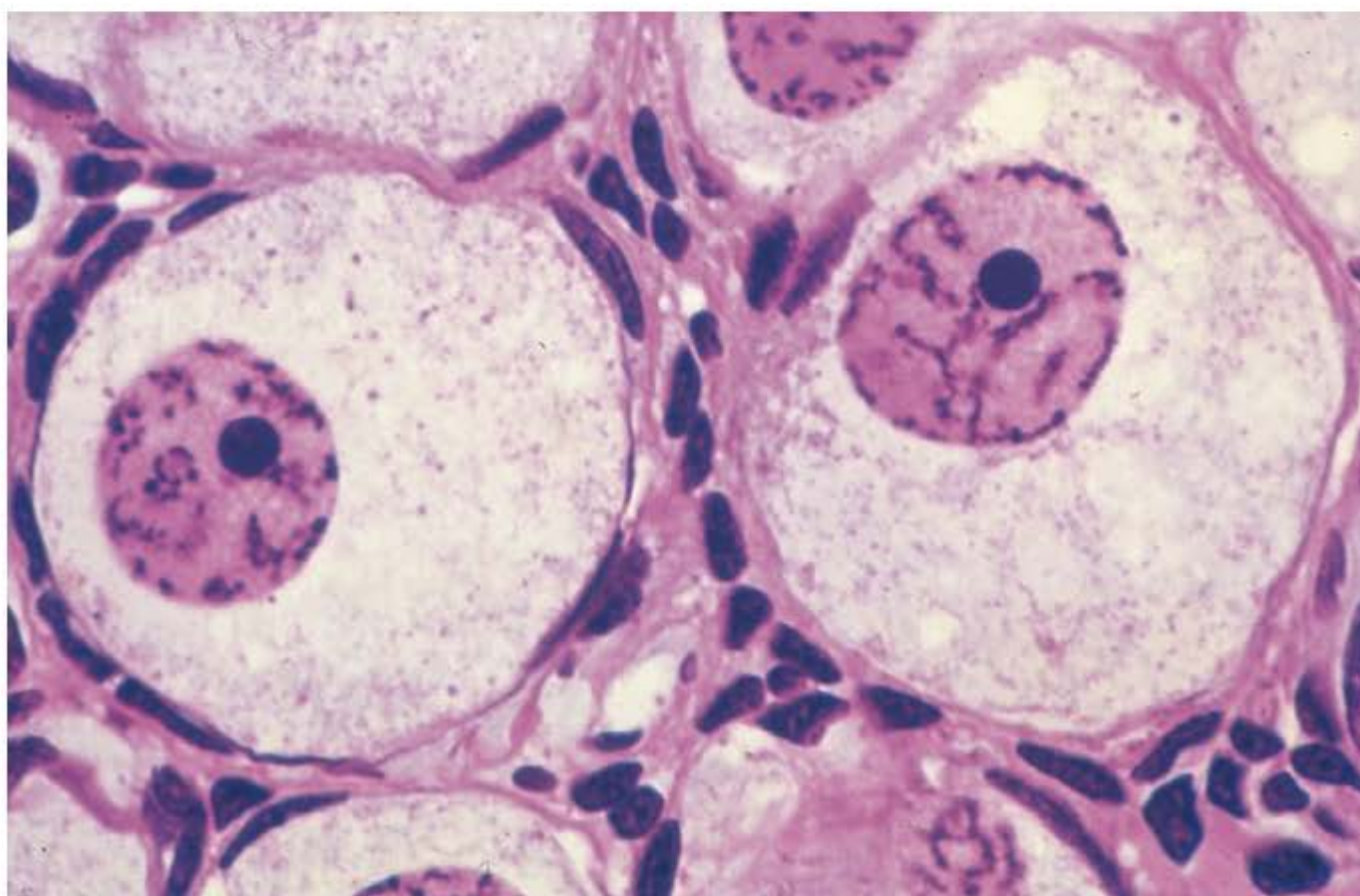



Figura 3.13 Fotomicrografia de dois ovócitos primários. Essas células têm citoplasmas claros e núcleos bem corados. Os nucléolos são bem visíveis, e os cromossomos que estão um tanto condensados aparecem cortados em pedaços pequenos. Essas células estão em meiose. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

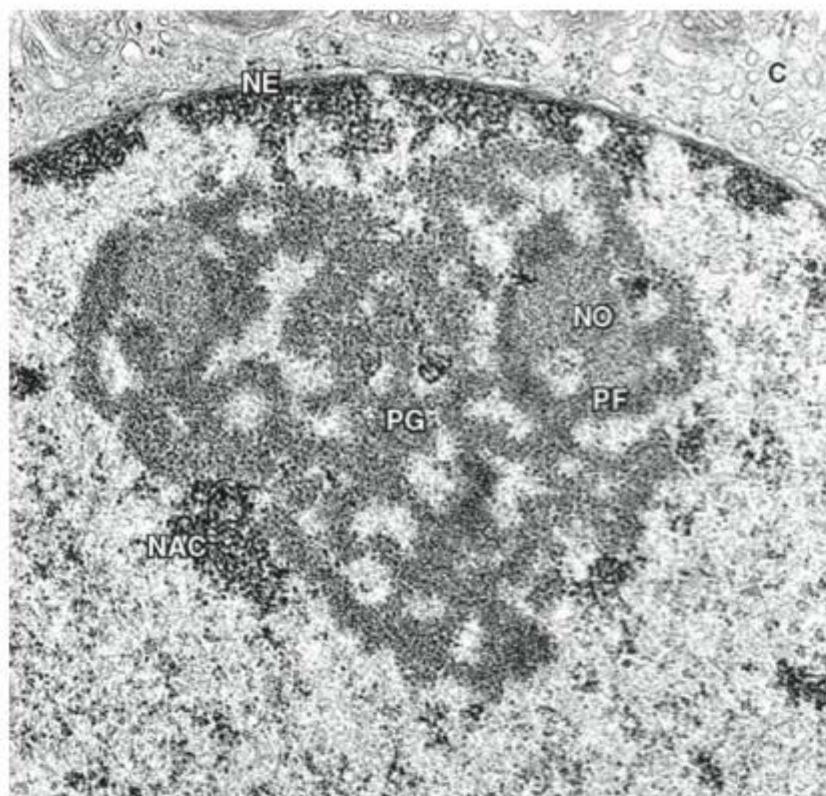



Figura 3.14 Esta micrografia eletrônica de parte de uma célula mostra um nucléolo. Estão visíveis o DNA organizador do nucléolo (NO), a *pars fibrosa* do nucléolo (PF), a *pars granulosa* do nucléolo (PG), a cromatina associada ao nucléolo (NAC), o envelope nuclear (NE) e o citoplasma (C).

Para saber mais

Microscopia eletrônica dos nucléolos

Ao microscópio eletrônico (Figura 3.14), distinguem-se três porções no nucléolo: (1) a região granular, formada essencialmente por grânulos de RNA; (2) a região fibrilar, que também é constituída por RNA, mas se admite que o aspecto granular ou fibrilar depende do grau de maturação dos ribossomos; e (3) filamentos de DNA, dispersos pelas outras porções. Esses filamentos de DNA constituem as regiões cromossômicas organizadoras do nucléolo. No interior do núcleo o RNA ribossomal sintetizado sofre modificações complexas e, nos nucléolos, associa-se a proteínas provenientes do citoplasma, para formar subunidades que vão constituir os ribossomos, durante a síntese de moléculas proteicas.

As células secretoras de proteínas e as células que estão em intensa atividade mitótica, como as embrionárias e as células de tumores malignos, apresentam nucléolos muito grandes, devido à intensa síntese de RNA ribossomal e à montagem de grande número de subunidades ribossomais.

somos, e, por isso, as células podem apresentar vários nucléolos, mas geralmente há uma fusão, e a maioria das células têm apenas um ou dois nucléolos. Existe uma porção de heterocromatina presa ao nucléolo, que é chamada **cromatina associada ao nucléolo** (Figuras 3.1 e 3.14).

Matriz nuclear

A extração bioquímica dos componentes solúveis de núcleos isolados deixa uma estrutura fibrilar chamada **matriz nuclear**, que forneceria um esqueleto para apoiar os cromossomos interfásicos, determinando sua localização dentro do núcleo celular. Segundo os pesquisadores

Para saber mais

Nucleoplasma

O nucleoplasma é um soluto com muita água, íons, aminoácidos, metabólitos e precursores diversos, enzimas para a síntese de RNA e DNA, receptores para hormônios, moléculas de RNA de diversos tipos e outros componentes. Sua caracterização ao microscópio eletrônico é impossível, sendo o nucleoplasma definido como o componente granuloso que preenche o espaço entre os elementos morfologicamente bem caracterizados no núcleo, como a cromatina e o nucléolo.

que admitem a existência dessa matriz, a lâmina nuclear seria uma parte dela. Todavia, não tendo sido possível isolar as moléculas que constituiriam a matriz, exceto as da lâmina nuclear, muitos pesquisadores negam sua existência na célula viva, admitindo que a matriz nuclear vista ao microscópio eletrônico nos núcleos isolados é uma estrutura artificial, criada pelas técnicas de preparação.

Divisão celular

A divisão celular é observável ao microscópio óptico no processo denominado **mitose** (Figura 3.15), durante o qual uma célula (célula-mãe) se divide em duas (Figuras 3.16 e 3.17), recebendo cada nova célula (célula-filha) um jogo cromossômico igual ao da célula-mãe. Esse processo consiste, essencialmente, na duplicação dos cromossomos e na sua distribuição para as células-filhas. Quando não está em mitose, a célula está na **intérfase**. A mitose é um processo contínuo que é dividido em fases por motivos didáticos (Figura 3.15).

A **prófase** caracteriza-se pela condensação gradual da cromatina (o DNA foi duplicado na intérfase), que irá constituir os **cromossomos mitóticos**. O envoltório nuclear se fragmenta no final da prófase em virtude da fosforilação (adição de PO_4^{3-}) da lâmina nuclear, originando vesículas que permanecem no citoplasma e reconstituem o envelope nuclear no final da mitose. Os **centrossomos** e seus **centríolos**, que se duplicaram na intérfase, separam-se, migrando um par para cada polo da célula. Começam a aparecer microtúbulos entre os dois pares de centríolos, iniciando-se a formação do fuso mitótico. Durante a prófase o nucléolo se desintegra.

Na **metáfase** os cromossomos migram graças à participação dos microtúbulos e se dispõem no plano equatorial da célula (Figuras 3.18 e 3.19). Cada cromossomo, cujo DNA já está duplicado, divide-se longitudinalmente em duas **cromátides**, que se prendem aos microtúbulos do fuso mitótico por meio de uma região especial, o **cinetocoro** localizado próximo ao **centrômero**.

Na **anáfase**, por um processo complexo, os cromossomos-filhos separam-se e migram para os polos da célula, seguindo a direção dos microtúbulos do fuso. Nesse deslocamento os centrômeros seguem na frente e são acom-

Pré-prófase
Centríolos
Condensação intracelular dos cromossomos

Prófase
Fuso mitótico
Cromossomos mais visíveis, início do fuso mitótico, ruptura do envoltório nuclear

Metáfase
Cromossomos dispostos no equador da célula, o envoltório nuclear e o nucléolo já desapareceram

Início da anáfase
Divisão longitudinal dos cromossomos e migração para os polos

Anáfase adiantada
Agregação dos cromossomos nos polos da célula, começo da divisão do citoplasma

Telófase
Reconstituição do envoltório nuclear, do núcleo e do nucléolo, fim da divisão celular

Figura 3.15 Fases da mitose.

panhados pelo restante do cromossomo. O centrômero é uma região mais estreita (constrição) do cromossomo, que mantém as cromátides juntas até o início da anáfase.

A **telófase** caracteriza-se pela reconstrução dos envoltórios nucleares das células-filhas, em consequência da desfosforilação (remoção dos radicais PO_4^{3-}) dos filamentos da lâmina nuclear e da fusão das vesículas originadas do envoltório nuclear no final da prófase. Os cromossomos se tornam gradualmente menos condensados, o que leva ao reaparecimento da cromatina. À medida que o núcleo interfásico se refaz, os nucléolos se reconstituem.

A divisão do material nuclear é acompanhada pela divisão do citoplasma por um processo denominado **citocinese**, que se inicia na anáfase e termina após a telófase. A citocinese consiste no aparecimento de um anel que contém actina e miosina, abaixo da membrana celular, na zona equatorial da célula. A diminuição gradual do diâmetro desse anel acaba dividindo o citoplasma em duas partes iguais, cada uma com um núcleo novo, originando as duas células-filhas.

A maioria dos tecidos está em constante renovação celular, por divisão mitótica para substituição das células que morrem. Essa renovação é muito variável de um tecido para outro. Todavia, há exceções, como o tecido nervoso e o músculo do coração, cujas células perderam a capacidade de realizar a mitose. Uma vez destruídos, esses tecidos não se regeneram.

▶ Ciclo celular

Sendo a mitose a manifestação visível da divisão celular, existem outros processos que não são facilmente evidenciáveis ao microscópio e que têm um papel fundamental na multiplicação das células, como a duplicação do DNA e dos centríolos, que têm lugar na intérfase.

A síntese de DNA tem sido estudada com precursores radioativos (timidina-H^3) e métodos bioquímicos e radioautográficos. Verificou-se, então, que a duplicação do DNA ocorre na **intérfase**, período em que não são observados fenômenos visíveis da divisão celular. Intérfase e mitose constituem as duas fases do **ciclo celular**, que é o conjunto de modificações por que passa uma célula, desde seu aparecimento até sua própria duplicação (Figuras 3.20 e 3.21). A intérfase se subdivide em três fases chamadas G_1, S e G_2. A fase G_1 é a que vem logo depois da mitose. Nela ocorre a síntese de RNA e de proteínas, com recuperação do volume da célula, que foi reduzido à metade na mitose. Nos tecidos de renovação rápida, a fase G_1 é curta. As células dos tecidos que não se renovam saem do ciclo celular na fase G_1 e entram na chamada fase **G-zero** (Figura 3.21). Na fase G_1 localiza-se o **ponto de restrição**, que impede a passagem de células com DNA danificado ou então que ainda não acumularam uma quantidade crítica de proteínas importantes para a continuação do ciclo. Durante a fase S ocorre a síntese do DNA e a duplicação dos centrossomos e centríolos. Na fase G_2 as células acumulam energia para ser usada durante a mitose e sintetizam tubulina para formar os microtúbulos do fuso mitótico.

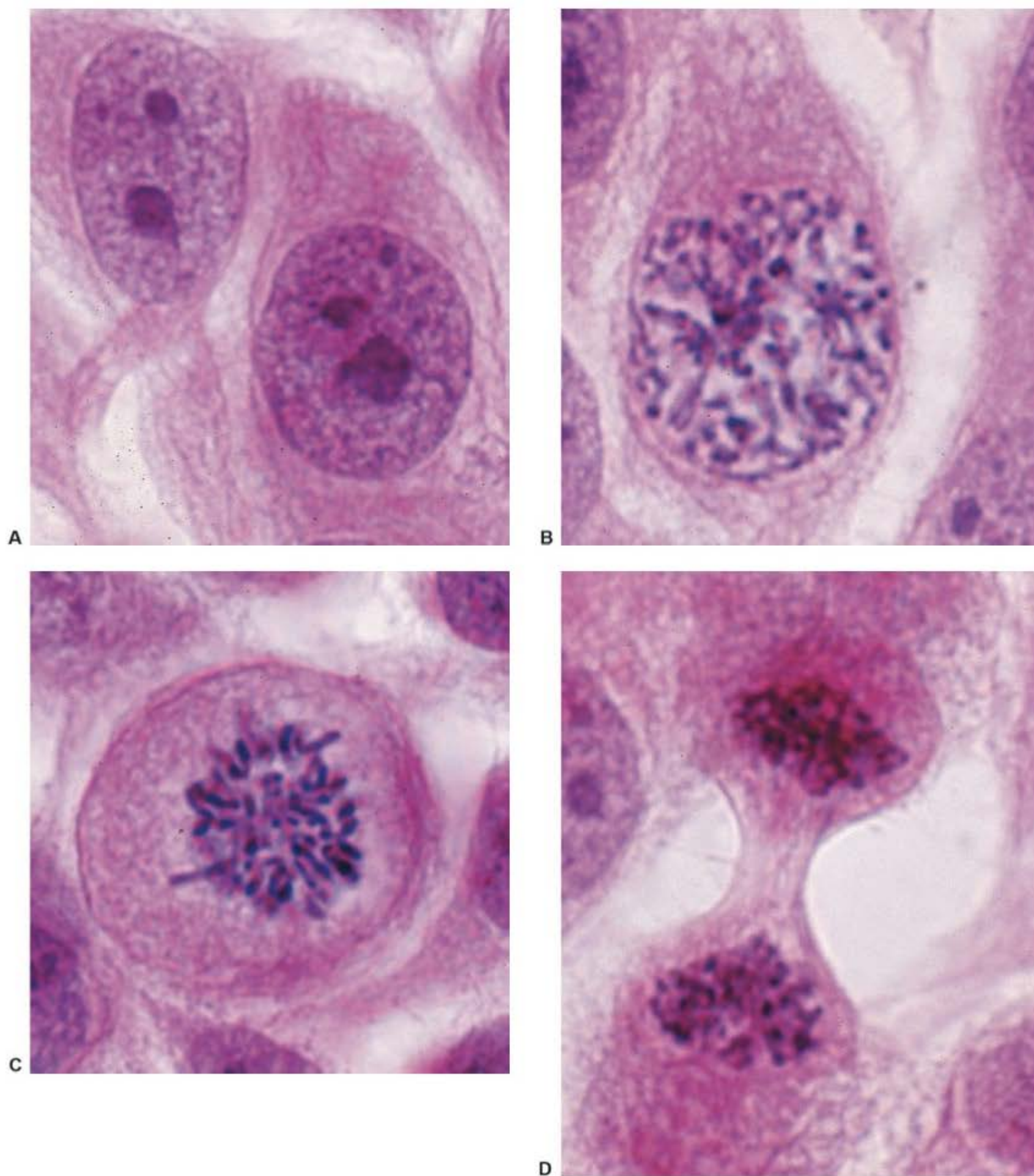



Figura 3.16 Estas fotomicrografias de células cultivadas mostram várias fases da mitose. **A.** Núcleos em intérfase. Observe a cromatina e os nucléolos. **B.** Prófase. Ausência de nucléolos, cromossomos condensados. **C.** Metáfase. Os cromossomos, muito condensados, formam uma placa no equador da célula. **D.** Anáfase (próximo a seu fim). Os cromossomos se localizam nos polos celulares, o que distribui o DNA igualmente entre as duas novas células. (Coloração pelo picrosirius-hematoxilina. Grande aumento.)

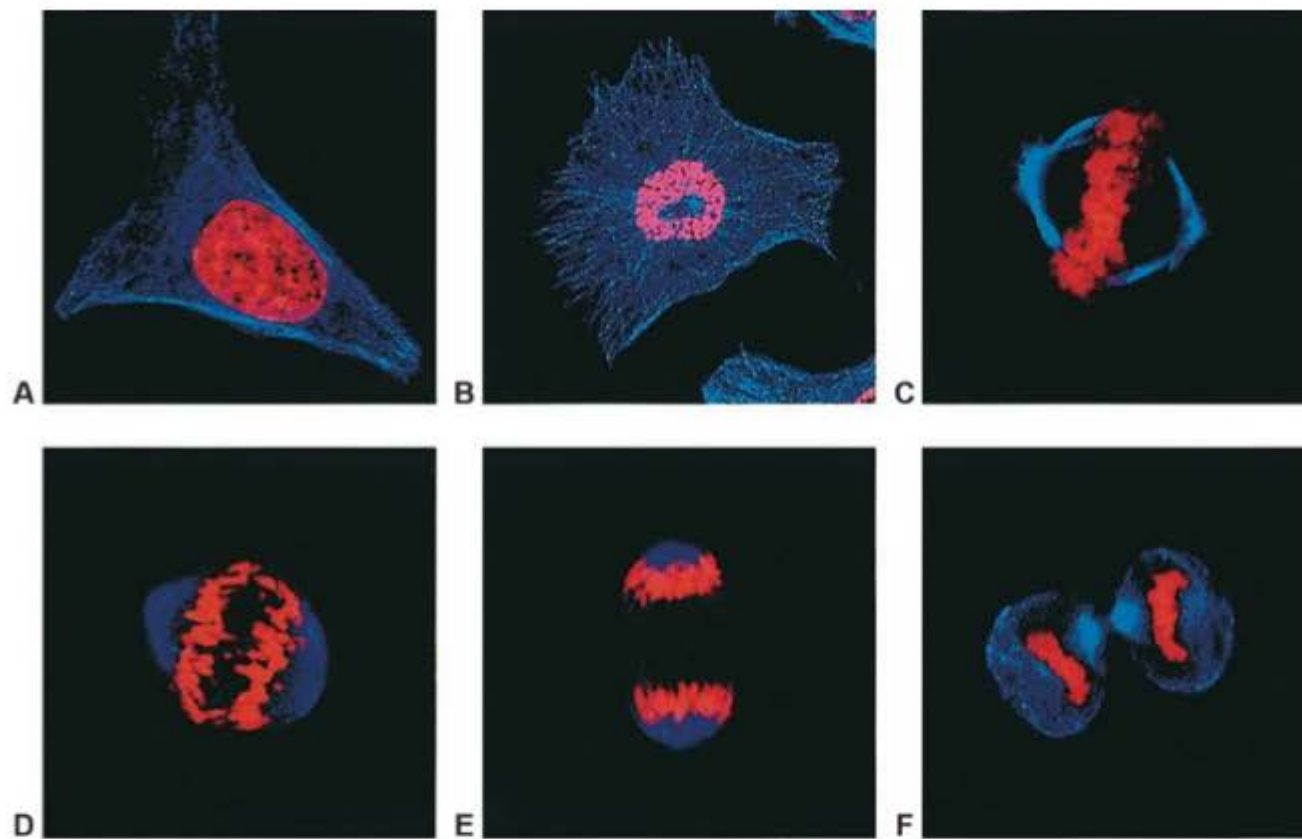



Figura 3.17 Células cultivadas e fotografadas em microscópio confocal de varredura a *laser*. *Em vermelho*, DNA. *Em azul*, microtúbulos, indicando o citoplasma. **A.** Intérfase. Célula que não está em divisão mitótica. **B.** Prófase. A estrutura azul sobre o núcleo é o centrossomo. Os cromossomos estão tornando-se visíveis, devido à sua condensação. O citoplasma está tomando a forma globosa, típica da célula em mitose. **C.** Metáfase. Nessa fase os cromossomos se organizam constituindo uma placa na região do equador da célula. **D.** Anáfase. Graças principalmente à atividade dos microtúbulos, os cromossomos começam a se deslocar para os polos da célula. **E.** Telófase (inicial). Os dois conjuntos de cromossomos já atingiram os polos da célula original, para formar as duas células-filhas, cada uma com um conjunto de cromossomos igual ao da célula-mãe. **F.** Telófase (mais adiantada). O citoplasma está se dividindo (citocinese) para formar as duas células-filhas, que serão menores do que a célula-mãe. Logo as células-filhas entrarão em crescimento, até alcançarem o mesmo tamanho da célula-mãe. (Cortesia de R. Manelli-Oliveira, R. Cabado e G. M. Machado-Santelli.)

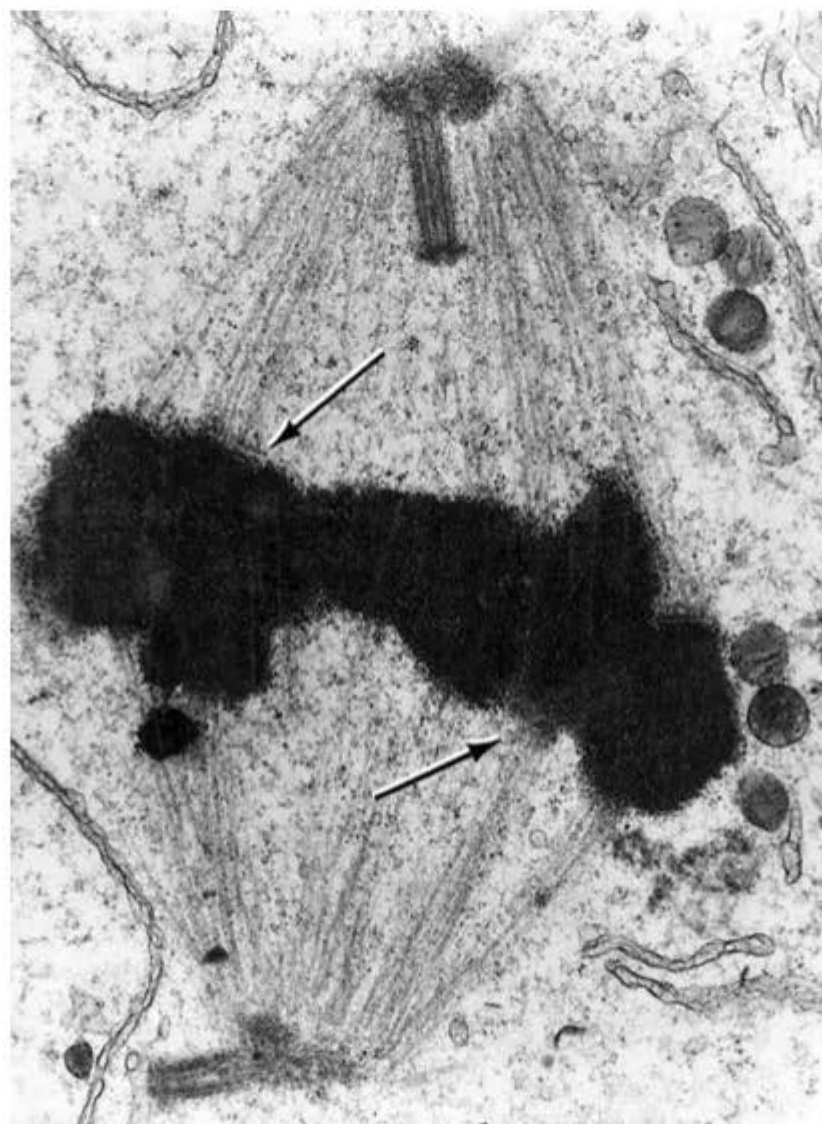



Figura 3.18 Micrografia eletrônica de uma célula em metáfase. A micrografia mostra os pares de centríolos nos polos da célula, o fuso mitótico constituído por microtúbulos e os cromossomos no equador da célula. As *setas* indicam a inserção dos microtúbulos nos centrômeros. (Redução de 19.000×. Cortesia de R. McIntosh.)

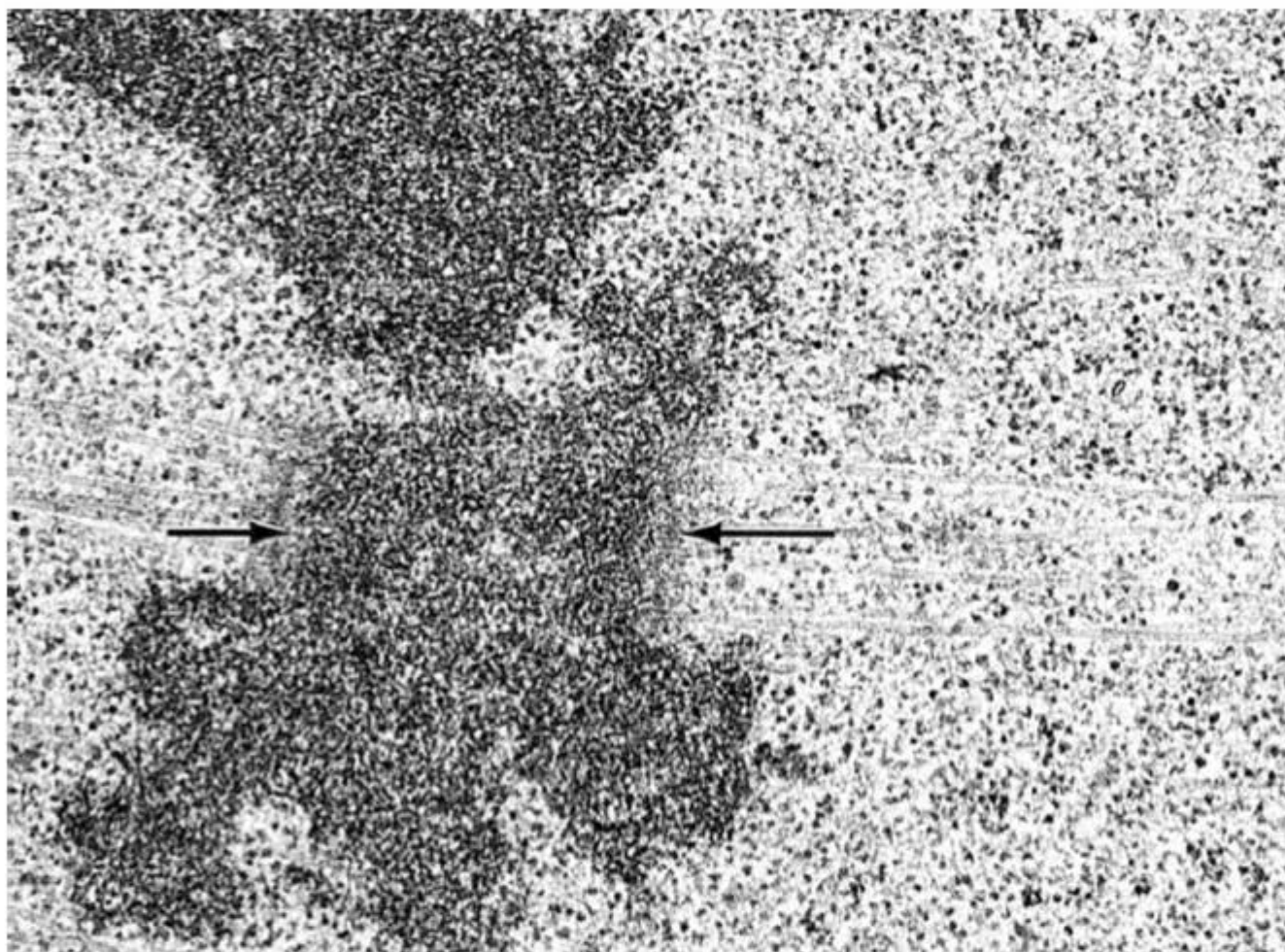



Figura 3.19 Micrografia eletrônica de uma célula humana cultivada, em metáfase. As *setas* apontam a inserção dos microtúbulos nos centrômeros dos cromossomos, que aparecem escuros. (Redução de 50.000×. Cortesia de R. McIntosh.)

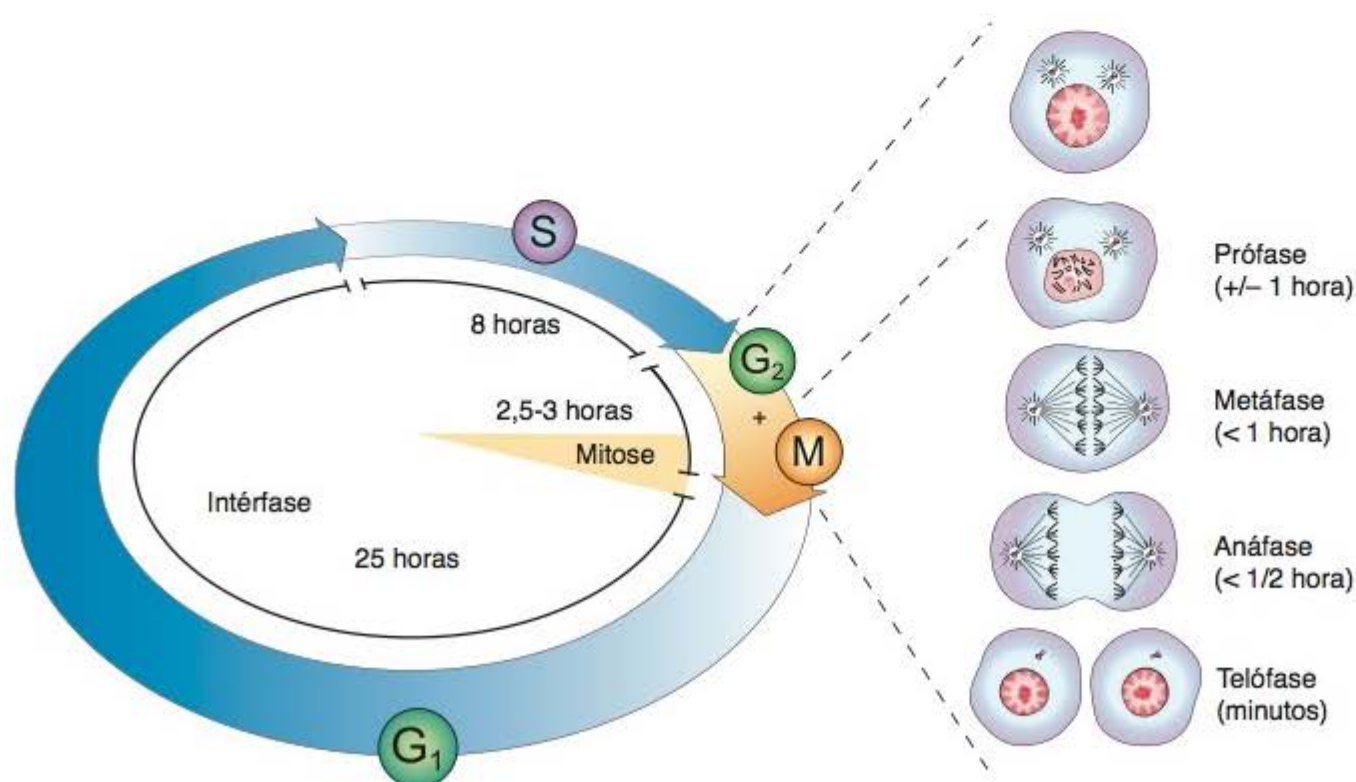



Figura 3.20 Fases do ciclo celular. A duração da fase G_1 (pré-síntese) varia muito dependendo de diversos fatores, como a duração do total do ciclo. No tecido ósseo em formação, G_1 dura 25 h. A fase S (síntese de DNA) dura aproximadamente 8 h e G_2, cerca de 2,5 a 3 h. (Os tempos indicados são cortesia de R.W. Young.)

Figura 3.21 As quatro fases sucessivas do ciclo de divisão de uma célula eucariótica típica. No início da fase G_1, em resposta a sinais externos, a célula "decide" se continua em ciclo ou se assume um estado quiescente chamado G_0, cuja duração é extremamente variável. Desse estado, ela pode voltar ao ciclo mediante estímulo. Certas células cultivadas, por exemplo, se estimuladas, podem voltar ao ciclo, entrando novamente na fase G_1 e começando a sintetizar DNA 12 h depois. No final de G_1, existe um importante ponto de controle do ciclo, chamado ponto de restrição (R), que impede a progressão do ciclo em condições desfavoráveis ou insatisfatórias. Quando o ponto R é ultrapassado, a célula passa pelas demais fases do ciclo celular até que duas células-filhas idênticas sejam formadas ao final da mitose (M).

Histologia aplicada

O organismo tem complexos sistemas para estimular ou inibir a proliferação celular. Foi demonstrado que a proliferação e a diferenciação normal das células são influenciadas por um grupo de genes denominados proto-oncogenes. Essa denominação decorre da descoberta de que esses mesmos genes, quando ativados incorretamente e fora do momento certo, dão origem a vários tipos de câncer (onco, câncer) passando a ser chamados de oncogenes. Os defeitos no funcionamento dos proto-oncogenes podem ser induzidos por modificação acidental na sequência de bases do DNA (mutação), aumento do número desses genes (amplificação gênica) ou por alteração na sua posição, quando eles passam para a proximidade de um gene promotor ativo. Foi demonstrado também que certos vírus contêm proto-oncogenes, provavelmente derivados de células, e são capazes de introduzir esses proto-oncogenes virais no DNA das células por eles invadidas. Na gênese do câncer intervêm outros fatores além dos mencionados aqui, mas a participação dos proto-oncogenes foi demonstrada na origem de diversos tipos de câncer e de leucemias.

Foram identificadas diversas substâncias proteicas (fatores de crescimento) que estimulam a multiplicação de determinados tipos celulares, como o fator neuronal de crescimento, o fator de crescimento epitelial e a eritropoetina, que estimula a formação de hemácias.

As proliferações celulares anormais, que não obedecem aos mecanismos de controle, originam tumores. A expressão tumor foi inicialmente usada para designar qualquer aumento de volume localizado, independentemente de sua causa. Mas, atualmente, tumor geralmente significa neoplasia, isto é, massa de tecido originada pela proliferação celular descontrolada (neoplasma). As neoplasias podem ser benignas ou malignas. As benignas têm crescimento lento e permanecem localizadas. As neoplasias malignas (Figura 3.22) crescem rapidamente e se espalham para outros tecidos e órgãos, às vezes distantes, gerando as metástases. Entre os extremos de benignidade e de alta malignidade há muitas neoplasias com características intermediárias. Câncer é o termo geralmente utilizado para designar as neoplasias malignas.

Figura 3.22 Corte de um tumor maligno (epitelioma) originado do tecido epitelial, mostrando aumento no número de mitoses e grande diversidade no tamanho e na estrutura dos núcleos celulares. (Hematoxilina-eosina. Médio aumento.)

▸ Apoptose

A multiplicação mitótica para o crescimento e a renovação dos tecidos é um processo de significado fisiológico evidente; porém o processo de **apoptose**, que é rápido e não deixa vestígios, também tem grande importância para as funções normais do organismo, como mostram os exemplos a seguir, em *Histologia aplicada*.

Histologia aplicada

A maioria dos linfócitos T produzidos no timo são capazes de atacar e destruir componentes dos tecidos do corpo e causariam grandes danos se entrassem na circulação sanguínea. Em contrapartida, esses linfócitos recebem sinais moleculares que ativam o programa apoptótico codificado em seus cromossomos e são destruídos por apoptose, antes de saírem do timo carregados pelo sangue circulante (Capítulo 14). Outro exemplo são as modificações que ocorrem nas glândulas mamárias em cada ciclo menstrual. Há um discreto crescimento dessas glândulas, e as células que se formam são destruídas por apoptose. Na glândula mamária pós-lactação existe apoptose muito mais intensa, porque, durante a gestação, as células da glândula proliferaram-se, preparando a glândula para a secreção de leite. Terminada a amamentação, as células excedentes acionam o programa apoptótico (Figura 3.23) e morrem, sem causar inflamação nas glândulas mamárias.

Qualquer célula pode ativar seu programa de autodestruição quando acontecem grandes modificações em seu DNA, como ocorre durante o surgimento de um câncer. O câncer se origina do clone de uma única célula que se multiplica e vai acumulando mutações, até tornar-se maligna. Assim, para formar o clone maligno, a célula pré-cancerosa tem de, além de outros obstáculos, vencer seu programa apoptótico. Muitas vezes elas conseguem isso desativando os genes que controlam a apoptose, mas outras vezes não conseguem, e o processo apoptótico impede que se forme o clone canceroso. Não é somente na destruição de células cancerosas que a apoptose atua como mecanismo de defesa. As células que são invadidas por vírus, que são parasitas intracelulares, também muitas vezes entram em apoptose. O ácido nucleico do vírus é o fator que põe em andamento o processo apoptótico. Como os vírus só se multiplicam no meio intracelular, a morte da célula significa a destruição dos vírus que a invadiram.

A apoptose foi descoberta durante estudos sobre o desenvolvimento embrionário, no qual sua importância para a formação dos órgãos é muito clara. Posteriormente, foi observado que também no adulto saudável típico a apoptose é um fenômeno muito frequente.

Na apoptose, a célula e seu núcleo se tornam compactos, diminuindo de tamanho. Nesta fase, a célula apoptótica é facilmente identificada ao microscópio óptico, porque apresenta o núcleo com a cromatina muito condensada e corando-se fortemente (núcleo picnótico). Em seguida, a cromatina é cortada em pedaços por endonucleases do DNA. O microscópio eletrônico mostra que o citoplasma da célula em apoptose forma saliências que se separam da superfície celular (Figura 3.24). Os fragmentos que se destacam dessa maneira estão envolvidos por membrana plasmática modificada e são rapidamente fagocitados pelos macrófagos (ver Capítulo 5). Todavia, os fragmentos apoptóticos não induzem os macrófagos a produzir as moléculas sinalizadoras que desencadeiam a resposta inflamatória nos tecidos adjacentes.

A morte acidental de células, um processo patológico, chama-se necrose. Pode ser causado por microrganismos, vírus, agentes químicos e outros. As células necróticas incham, suas organelas também aumentam de volume e, finalmente, a célula se rompe, lançando seu conteúdo no espaço extracelular. Na apoptose, ao contrário, os fragmentos celulares estão sempre envoltos por membrana plasmática. O conteúdo das células que morrem por necrose também é fagocitado pelos macrófagos, mas nesse caso os macrófagos secretam moléculas que vão ativar outras células de defesa, que promovem a inflamação. Por isso, a necrose, processo patológico, é seguida de inflamação, o que não ocorre na apoptose.

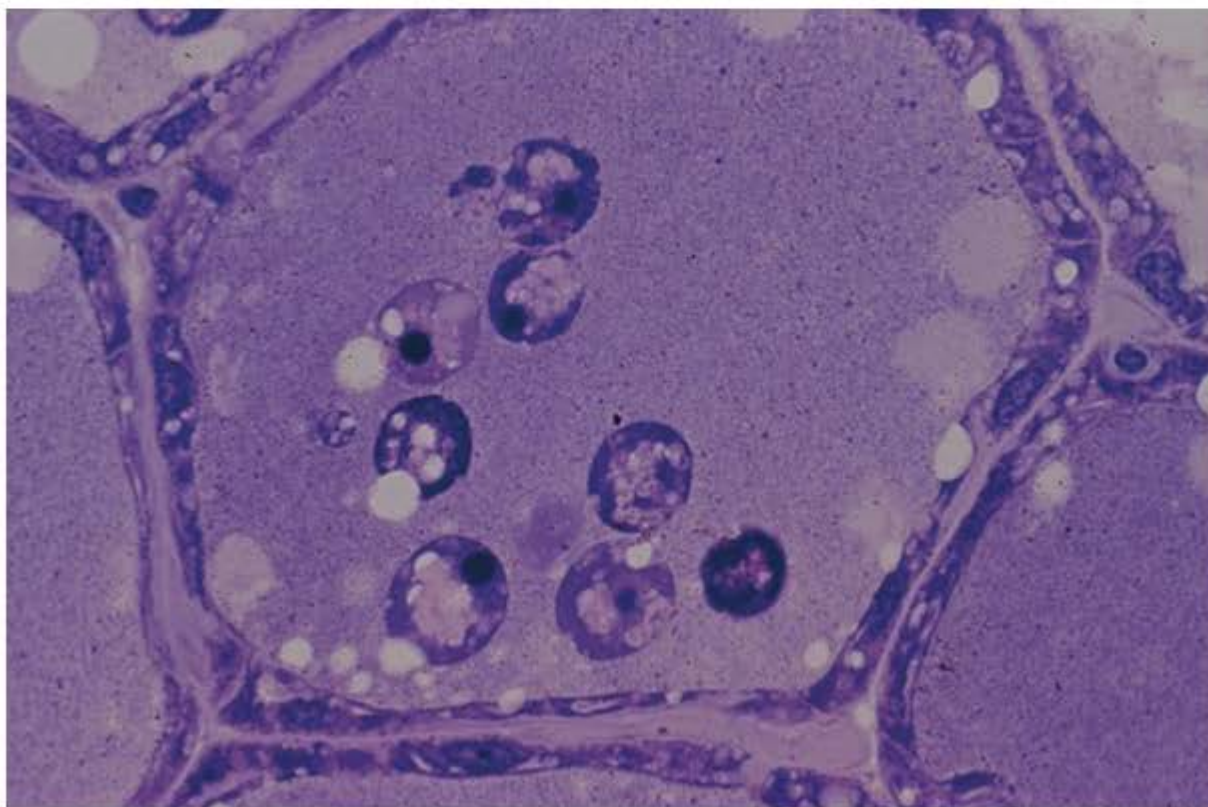



Figura 3.23 Corte da glândula mamária de uma rata, cuja lactação foi interrompida durante 5 dias. As células secretoras estão atrofiadas (muito baixas) e muitas são vistas no lúmen glandular, com morfologia nuclear que indica apoptose. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

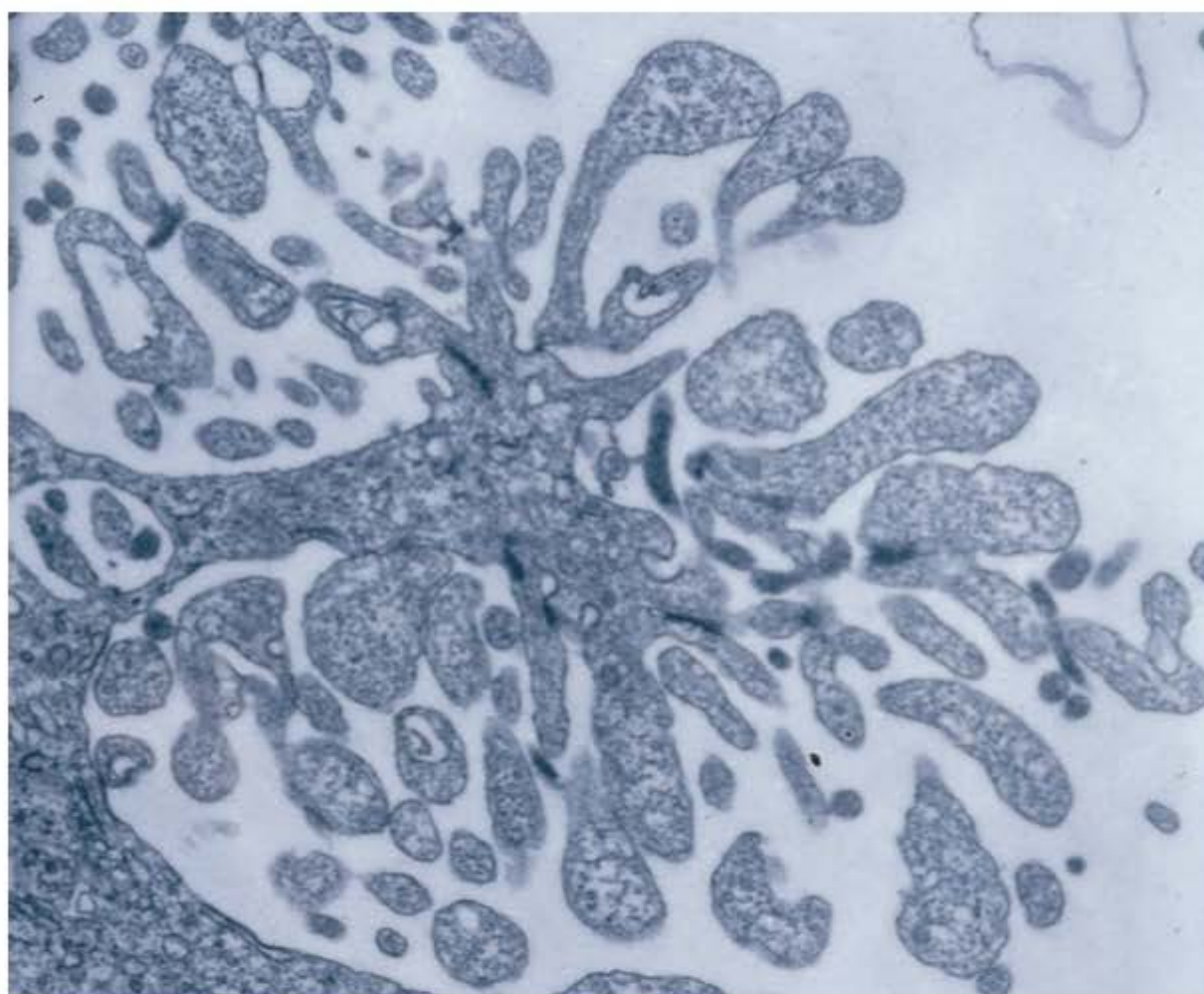
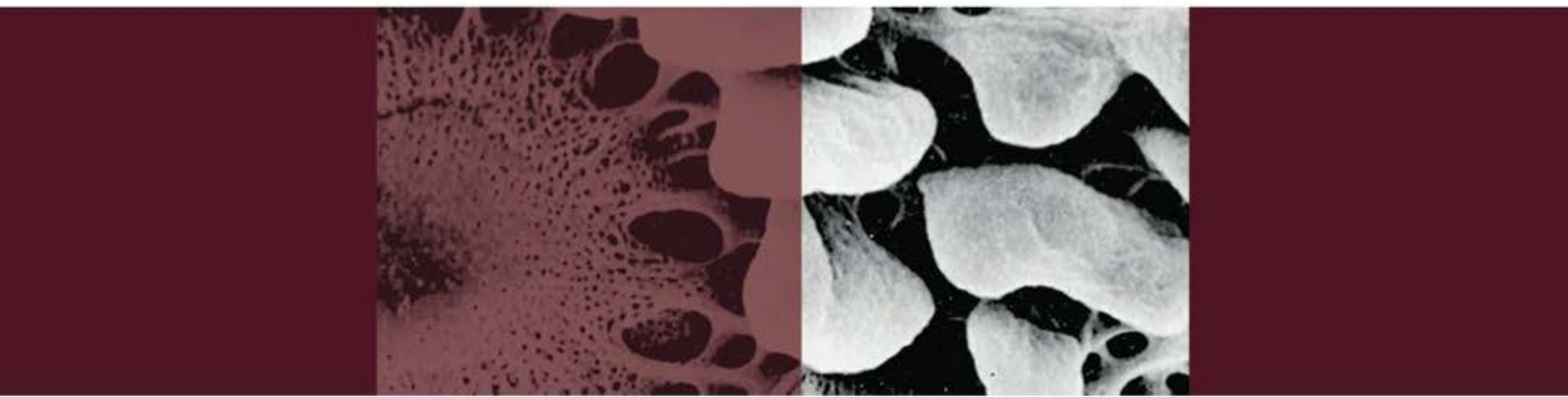



Figura 3.24 Esta micrografia eletrônica de parte de uma célula em apoptose mostra a fragmentação do citoplasma em bolhas que conservam a membrana plasmática. Esses fragmentos (bolhas) são fagocitados principalmente pelos macrófagos, sem desencadear um processo inflamatório. Na apoptose não ocorre liberação do conteúdo celular para o espaço extracelular.

▸ Bibliografia

Alberts B *et al.*: *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed. Garland, 2002.
Barrit GJ: *Communication within Animal Cells.* Oxford Univ. Press, 1992.
Cox TM, Sinclair J: *Molecular Biology in Medicine.* Blackwell, 1997.
De Duve C: *A Guided Tour of the Living Cell.* Freeman, 1984.
Doye V, Hurt E: From nucleoporin to nuclear pore complexes. *Curr Opin Cell Biol* 1997;**9**:401.
Duke RC, Ojcius DM, Young JDE: Cell suicide in health and disease. *Sci Am* (December) 1996;**275**:48.
Fawcett D: *The Cell*, 2nd ed. Saunders, 1981.
Goodman SR: *Medical Cell Biology*. Lippincott, 1994.
Junqueira LC, Carneiro J: *Biologia Celular e Molecular*, 8ª ed. Guanabara, 2005.
Kornberg RD, Klug A: The nucleosome. *Sci Am* (Feb) 1981;**244**:52.
Krstić RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell.* Springer-Verlag, 1979.
Lloyd D, Poole PK, Edwards SW: *The Cell Division Cycle.* Academic Press, 1982.
Mélèse T, Xue Z: The nucleolus: an organelle formed by the act of building a ribosome. *Curr Opin Cell Bio* 1995;**7**:319.
Pollard T, Earnshaw C: *Cell Biology.* Saunders, 2004.
Ross DW: *Introduction to Molecular Medicine*, 2nd ed. Springer-Verlag, 1996.
Trent RJ: *Molecular Medicine. An Introductory Text for Students.* Churchill Livingstone, 1993.
Watson JD *et al.*: *Recombinant DNA*, 2nd ed. Scientific American Books, 1992.
Wolfe SL: *Molecular and Cellular Biology,* Wadsworth, 1993.

4 Tecido Epitelial

Introdução | Tecidos do organismo

Os tecidos são constituídos por células e por matriz extracelular (MEC). A MEC é composta por muitos tipos de moléculas, algumas das quais são altamente organizadas, formando estruturas complexas como as fibrilas de colágeno e membranas basais. Antigamente, as principais funções atribuídas à matriz extracelular eram fornecer apoio mecânico para as células e ser um meio para transportar nutrientes às células e levar de volta catabólitos e produtos de secreção; além disso, consideravam-se as células e a MEC como unidades independentes. Os grandes progressos da pesquisa biomédica mostraram que as células produzem a MEC, controlam sua composição e são ao mesmo tempo influenciadas e controladas por moléculas da matriz. Há, portanto, uma intensa interação entre células e MEC. Muitas moléculas da matriz são reconhecidas e se ligam a receptores encontrados na superfície de células. A maioria desses receptores são moléculas que cruzam a membrana da célula e que se conectam a moléculas encontradas no citoplasma. Assim, pode-se considerar que células e matriz extracelular são componentes do corpo que têm continuidade física, que funcionam conjuntamente e respondem de modo coordenado às exigências do organismo.

Tecidos básicos do organismo | Características e organização

Apesar da sua grande complexidade, o organismo humano é constituído por apenas **quatro tipos básicos de tecidos**: epitelial, conjuntivo, muscular e nervoso. Essa classificação leva em contra principalmente critérios da estrutura, das funções e da origem embriológica desses tecidos. O tecido epitelial é formado por células que revestem superfícies e que secretam moléculas, tendo pouca MEC. O tecido conjuntivo é caracterizado por uma grande quantidade de matriz extracelular que é produzida por suas próprias células; o tecido muscular é formado de células alongadas dotadas da capacidade de encurtar seu comprimento, isto é, de contração; o tecido nervoso se compõe de células com longos prolongamentos emitidos pelo corpo celular que têm as funções especializadas de receber, gerar e transmitir impulsos nervosos. As características principais dos tecidos são mostradas na Tabela 4.1.

Cada um dos tecidos é formado por vários tipos de células características daquele tecido e por arranjos característicos da matriz extracelular. Essas associações entre células e MEC são, geralmente, muito peculiares e facilitam que os estudantes reconheçam os muitos subtipos de tecidos.

Os tecidos não existem no organismo como componentes isolados, mas associados uns aos outros, formando os diferentes órgãos do corpo. Os órgãos são formados por uma associação muito precisa de vários tecidos. Essa associação de tecidos resulta no funcionamento adequado de cada órgão, dos sistemas formados por vários órgãos e do organismo como um todo. O sistema nervoso é uma exceção, pois é constituído quase somente por tecido nervoso. Também têm grande importância funcional as células livres nos fluidos do corpo, tais como o sangue e a linfa.

A maioria dos órgãos é constituída de dois componentes: o **parênquima**, composto pelas células responsáveis pelas funções típicas do órgão, e o **estroma**, que é o tecido de sustentação representado quase sempre pelo tecido conjuntivo.

Principais funções do tecido epitelial

As principais funções dos epitélios são **revestimento** e **secreção**. Revestimento de superfícies internas ou externas de órgãos ou do corpo como um todo (p. ex., na pele) é uma função extremamente relevante dos epitélios. Essa função está quase sempre associada a outras importantes atividades dos epitélios de revestimento, tais como proteção, absorção de íons e de moléculas (p. ex., nos rins e intestinos), percepção de estímulos (p. ex., o neuroepitélio olfatório e o gustativo). Uma vez que as células epiteliais revestem todas as superfícies externas e internas, tudo o que entra ou deixa o corpo deve atravessar um folheto epitelial. Além do revestimento, outra importante atividade do tecido epitelial é a secreção, seja por células de epitélios de revestimento seja por células epiteliais que se reúnem para constituir estruturas especializadas em secreção que são as glândulas. Algumas células epiteliais, como as células mioepiteliais, são capazes de contração.

Principais características das células epiteliais

Os epitélios são constituídos por células poliédricas, isto é, células que têm muitas faces. Essas células são justapostas, e, entre elas, há pouca substância extracelular. As células epiteliais geralmente aderem firmemente umas às outras por meio de junções intercelulares. Essa característica torna possível que essas células se organizem como folhetos que revestem a superfície externa e as cavidades do corpo ou que se organizem em unidades secretoras.

Tabela 4.1 • Características principais dos quatro tipos básicos de tecidos.

Tecido	Células	Matriz extracelular	Funções principais
Nervoso	Com longos prolongamentos	Muito pouca	Transmissão de impulsos nervosos
Epitelial	Poliédricas justapostas	Pequena quantidade	Revestimento da superfície ou de cavidades do corpo e secreção
Muscular	Alongadas contráteis	Quantidade moderada	Movimento
Conjuntivo	Vários tipos, fixas e migratórias	Abundante	Apoio e proteção

A forma das células epiteliais varia muito, desde células colunares altas até células pavimentosas – achatadas como ladrilhos –, com todas as formas intermediárias entre essas duas. A sua forma poliédrica deve-se ao fato de as células serem justapostas formando folhetos ou aglomerados tridimensionais. Um fenômeno semelhante seria observado se balões de borracha inflados fossem comprimidos em um espaço limitado.

O núcleo dos vários tipos de células epiteliais tem forma característica, variando de esférico até alongado ou elíptico. A forma dos núcleos geralmente acompanha a forma das células; assim, células cuboides costumam ter núcleos esféricos e células pavimentosas têm núcleos achatados. Nos núcleos alongados, o maior eixo do núcleo é sempre paralelo ao eixo principal da célula. Como geralmente não se podem distinguir os limites entre as células epiteliais por meio de microscopia de luz, a forma dos seus núcleos dá, indiretamente, uma ideia bastante precisa sobre a forma das células. A forma e a posição dos núcleos também são de grande utilidade para se determinar se as células epiteliais estão organizadas em camada única ou em várias camadas.

Praticamente todos os epitélios estão apoiados sobre tecido conjuntivo. No caso dos epitélios que revestem as cavidades de órgãos ocos (principalmente no aparelho digestivo, respiratório e urinário), esta camada de tecido conjuntivo recebe o nome de **lâmina própria**. A porção da célula epitelial voltada para o tecido conjuntivo é denominada **porção basal** ou **polo basal**, enquanto a extremidade oposta, geralmente voltada para uma cavidade ou espaço, é denominada **porção apical** ou **polo apical**; a superfície desta última região é chamada **superfície livre**. As superfícies de células epiteliais que confrontam células adjacentes são denominadas **superfícies laterais**. Essas superfícies normalmente se continuam com a superfície que forma a base das células, sendo então denominadas **superfícies basolaterais**.

Lâminas basais e membranas basais

Entre as células epiteliais e o tecido conjuntivo subjacente há uma delgada lâmina de moléculas chamada **lâmina basal**. Esta estrutura só é visível ao microscópio eletrônico, aparecendo como uma camada elétron-densa que mede 20 a 100 nm de espessura, formada por uma delicada rede de delgadas fibrilas (**lâmina densa**). As lâminas basais podem ainda apresentar camadas elétron-lucentes em um ou em ambos os lados da lâmina densa, chamadas de **lâminas lúcidas**. Os componentes principais das lâminas basais são **colágeno tipo IV**, as glicoproteínas **laminina** e **entactina** e **proteoglicanos** (p. ex., perlecan, um proteoglicano de sulfato de heparana). A lâmina basal se prende ao tecido conjuntivo por meio de fibrilas de ancoragem constituídas por colágeno tipo VII (Figura 4.1). As lâminas basais entre as camadas de células epiteliais muito próximas entre si, como nos alvéolos pulmonares e nos glomérulos renais, são mais espessas, pois resultam da fusão das lâminas basais de cada uma das camadas de células epiteliais.

Lâminas basais existem não só em tecidos epiteliais, mas também onde outros tipos de células entram em contato com tecido conjuntivo. Ao redor de células musculares, células adiposas e células de Schwann a lâmina basal forma uma barreira que limita ou controla a troca de macromoléculas entre essas células e o tecido conjuntivo.

Os componentes das lâminas basais são secretados pelas células epiteliais, musculares, adiposas e de Schwann. Em alguns casos, fibras reticulares (produzidas por células do tecido conjuntivo) estão intimamente associadas à lâmina basal, constituindo a **lâmina reticular** (Figura 4.1B).

As lâminas basais têm várias funções; uma das principais é promover a adesão das células epiteliais ao tecido conjuntivo subjacente. Elas também são importantes: para filtrar moléculas; influenciar a polaridade das células; regular a proliferação e a diferenciação celular pelo fato de se ligarem a fatores

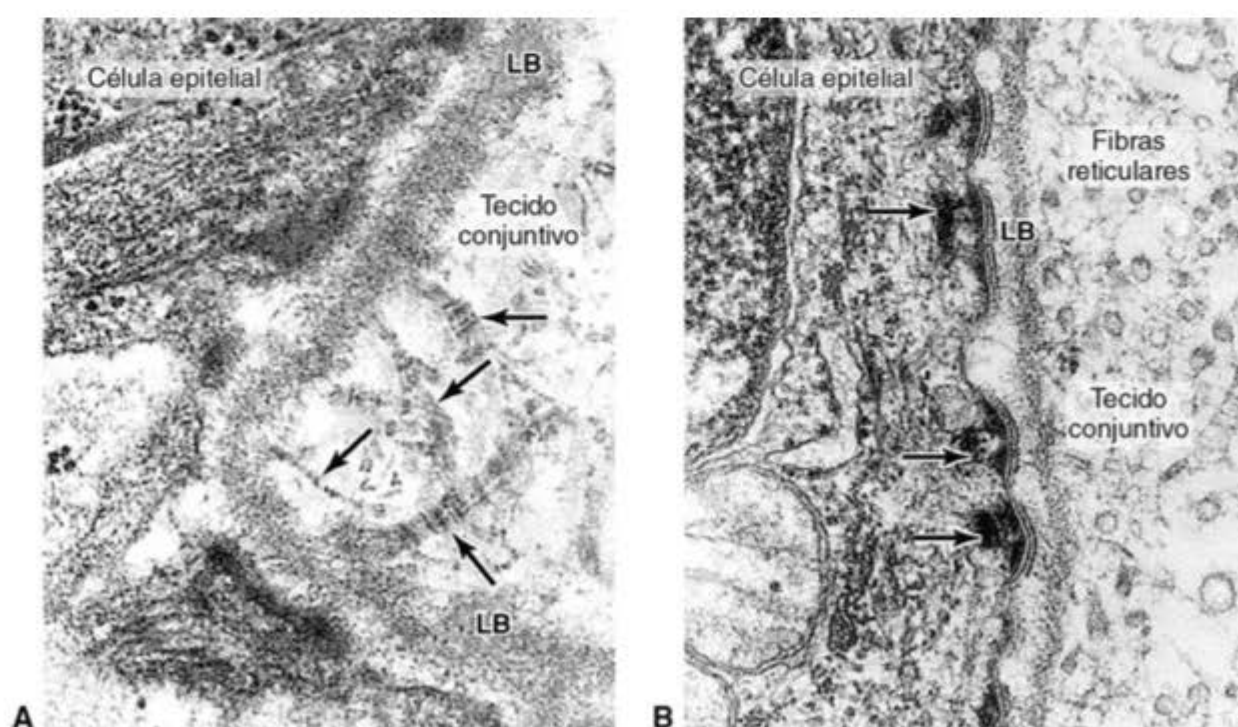



Figura 4.1 Elétron-micrografias de um pequeno trecho da junção entre o tecido epitelial e o tecido conjuntivo em pele humana. **A.** Fibrilas de ancoragem (*setas*) com bandeamento característico, encontradas no tecido conjuntivo, parecem se inserir na lâmina basal (LB). (54.000×. Cortesia de F.M. Guerra Rodrigo.) **B.** Exemplo típico de uma membrana basal, formada pela associação de uma lâmina basal (LB) com uma lâmina reticular contendo fibras reticulares. Na base da célula epitelial em contato com a lâmina basal há vários hemidesmossomos (*setas*). (80.000×.)

de crescimento; influir no metabolismo celular; organizar as proteínas nas membranas plasmáticas de células adjacentes, afetando a transdução de sinais através dessas membranas; servir como caminho e suporte para migração de células. A lâmina basal parece conter informações necessárias para algumas interações célula-célula, como a reinervação de células musculares desnervadas; nesse caso a lâmina basal ao redor das células musculares é necessária para o estabelecimento de novas junções neuromusculares.

O nome **membrana basal** é usado para denominar uma camada situada abaixo de epitélios, visível ao microscópio de luz e que se cora pela técnica de ácido periódico-Schiff (PAS, do inglês *periodic acid-Schiff*). A Figura 4.2 mostra um exemplo de membranas basais encontradas no rim. A membrana basal que se vê ao microscópio de luz é mais espessa que a lâmina basal, pois inclui algumas das proteínas que se situam no tecido conjuntivo próximo à lâmina basal. Nem todos os estudiosos concordam com o uso dos termos membrana basal e lâmina basal, e ambos são às vezes usados indiscriminadamente, causando bastante confusão. Neste livro, "lâmina basal" é usado para indicar a lâmina densa e a presença eventual de uma lâmina rara, estruturas vistas ao microscópio eletrônico. "Membrana basal" é usado neste livro para indicar a faixa mais espessa vista ao microscópio de luz.

Especializações da superfície basolateral das células epiteliais

Interdigitações

Várias estruturas associadas à membrana plasmática contribuem para a coesão e a comunicação entre as células. Elas são encontradas na maioria dos tecidos, mas são muito abundantes em epitélios e, por isso, serão descritas neste capítulo. As células epiteliais apresentam uma intensa adesão mútua e, para separá-las, são necessárias forças mecânicas relativamente grandes. Essa coesão varia com o tipo de epitélio, mas é especialmente desenvolvida naqueles sujeitos a fortes trações e pressões, como no caso da pele. A adesão entre células é em parte devida à ação coesiva dos membros de uma família de glicoproteínas transmembrana chamadas **caderinas**. As caderinas perdem a sua capacidade de promover adesividade na ausência de Ca^{2+}. Outra maneira de aumentar a adesão entre as células é por meio de dobras das membranas que se encaixam nas dobras das membranas de células adjacentes; são as chamadas **interdigitações** das membranas (Figura 4.3).

Figura 4.2 Corte de rim que mostra as membranas basais (*setas*) situadas em torno do epitélio de túbulos renais. (PAS-hematoxilina. Médio aumento.)

Junções intercelulares | Junções de oclusão

As membranas laterais de muitos tipos de células epiteliais exibem várias especializações que constituem as **junções intercelulares**. Os vários tipos de junções servem não só como locais de **adesão**, mas eventualmente também como **vedantes** – prevenindo o fluxo de materiais pelo espaço intercelular – e ainda podem oferecer canais para a **comunicação** entre células adjacentes. Do ponto de vista

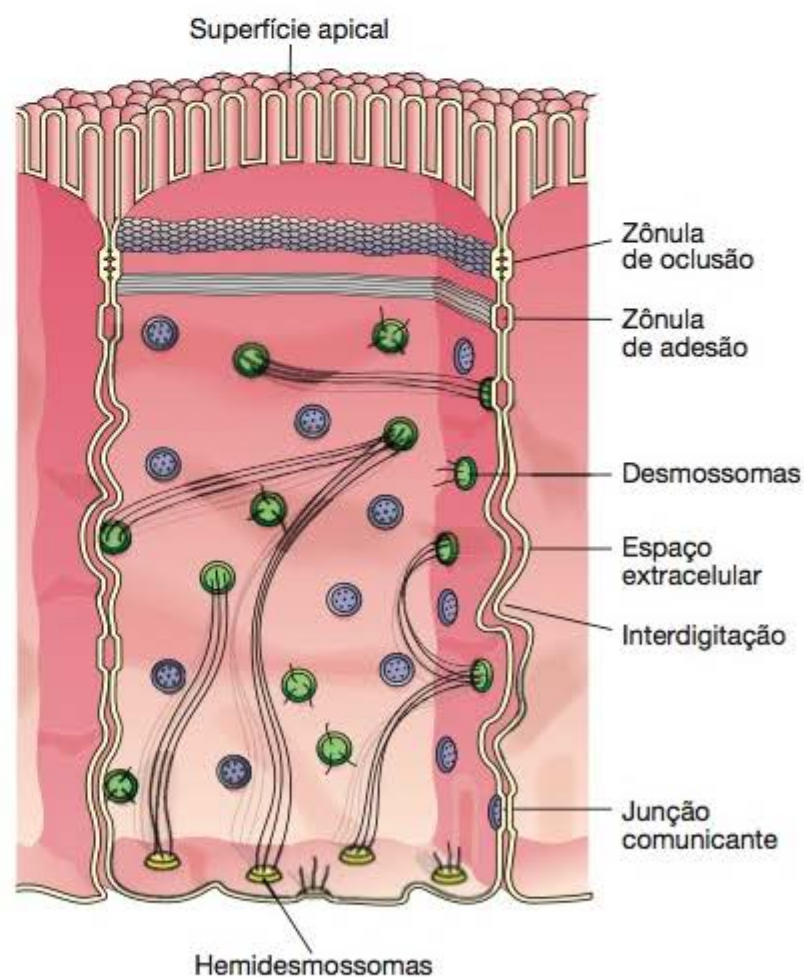



Figura 4.3 Principais estruturas que participam da coesão entre células epiteliais. O desenho mostra uma célula epitelial do epitélio intestinal e porções de duas células adjacentes. O conteúdo das células foi esvaziado para mostrar a superfície interna de suas membranas. Locais em que os folhetos externos das membranas plasmáticas de células adjacentes se fundem formam a zônula de oclusão. A zônula de oclusão e a zônula de adesão formam faixas contínuas em torno do ápice da célula, enquanto desmossomos e junções comunicantes se distribuem pela membrana como placas isoladas. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Krstić RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. Springer-Verlag, 1979.)

funcional, as junções podem ser classificadas como **junções de adesão** (zônulas de adesão, hemidesmossomos e desmossomos), **junções impermeáveis** (zônulas de oclusão) e **junções de comunicação** (junções comunicantes ou junções *gap*). Em muitos epitélios, várias junções são encontradas em uma sequência constante do ápice para a base da célula.

As **junções estreitas** ou **zônulas de oclusão** costumam ser as junções mais apicais dessa sequência, isto é, as junções mais próximas da superfície apical da célula (Figura 4.3). O termo "zônula" indica que a junção forma uma faixa ou cinturão que circunda a célula completamente e "oclusão" se refere à adesão das membranas que ocorre nessas junções, vedando o espaço intercelular. Ao microscópio eletrônico de transmissão pode-se ver a fusão dos folhetos externos de membranas adjacentes (Figura 4.4). Essa fusão é feita entre locais salientes dos folhetos externos das membranas de células adjacentes.

Para saber mais

Permeabilidade das zônulas de oclusão e formação de compartimentos

A quantidade de locais de fusão de membranas que formam a zônula de oclusão depende do tipo e da localização do epitélio e tem uma grande correlação com a permeabilidade do epitélio. Epitélios com um ou poucos locais de fusão (p. ex., nos túbulos proximais do rim) são mais permeáveis à água e aos solutos do que epitélios com numerosos locais de fusão (p. ex., a bexiga urinária). Assim, a função principal da junção estreita é promover uma vedação que dificulta muito o movimento de materiais entre células epiteliais (chamado de via paracelular), tanto do ápice para a base como da base para o ápice. As zônulas de oclusão participam, portanto, da formação de compartimentos funcionais delimitados por epitélios, fenômeno que será visto novamente mais adiante neste capítulo.

Junções intercelulares | Junções de adesão

Em muitos epitélios o tipo seguinte de junção encontrado na sequência do ápice para a base da célula é a **zônula de adesão** (Figuras 4.3 e 4.4). Essa junção circunda toda a célula e contribui para a aderência entre células adjacentes. Uma característica importante dessa junção é a inserção de numerosos filamentos de actina em placas de material elétron-denso contidas no citoplasma subjacente à membrana da junção. Os filamentos fazem parte da **trama terminal**, uma rede de filamentos de actina, filamentos intermediários e espectrina existente no citoplasma apical de muitas células epiteliais (ver Figura 4.6, mais adiante).

Figura 4.4 A elétron-micrografia de células do revestimento epitelial do intestino mostra um complexo unitivo com sua zônula de oclusão (ZO) e zônula de adesão (ZA), além de um desmossomo (D). Um microvilo (MV) é visível na superfície apical da célula. (80.000×.)

Ao conjunto de zônula de oclusão e zônula de adesão que circunda toda a parede lateral da região apical de muitos tipos de células epiteliais se dá o nome de **complexo unitivo**.

Outro tipo de junção intercelular muito comum em células epiteliais é o **desmossomo** ou **mácula de adesão** (Figuras 4.3 e 4.4). Desmossomos também são encontrados entre as membranas de células musculares cardíacas. O desmossomo é uma estrutura complexa, em forma de disco, contida na superfície de uma célula, e que é sobreposta a uma estrutura idêntica observada na superfície da célula adjacente. As membranas celulares nessa região são planas, paralelas e geralmente separadas por uma distância um pouco maior (cerca de 30 nm) que os habituais 20 nm. No lado interno (citoplasmático) da membrana do desmossomo de cada uma das células há uma placa circular chamada **placa de ancoragem**, composta de pelo menos 12 proteínas. Em células epiteliais, filamentos intermediários de queratina presentes no citoplasma se inserem nas placas de ancoragem ou então formam alças que retornam ao citoplasma; isto é mostrado no esquema da Figura 4.3. Uma vez que os filamentos intermediários de queratina do citoesqueleto são muito fortes, os desmossomos promovem uma adesão bastante firme entre as células. Em células não epiteliais os filamentos intermediários ancorados em desmossomos não são constituídos de queratina, mas de outras proteínas, como desmina ou vimentina. Proteínas da família da caderina participam da adesão provida por desmossomos. Essa adesividade pode ser abolida *in vitro* pela remoção de Ca^{2+} do meio. Como os desmossomos têm forma de botão, eles nunca formam zônulas.

Hemidesmossomos podem ser encontrados na região de contato entre alguns tipos de células epiteliais e sua lâmina basal (Figura 4.1B). Essas junções têm a estrutura de metade de um desmossomo e prendem a célula epitelial à lâmina basal. Nos desmossomos as placas de ancoragem contêm principalmente caderinas, enquanto nos hemidesmossomos as placas contêm **integrinas**, uma família de proteínas transmembrana que podem agir como receptores para macromoléculas da matriz extracelular, tais como laminina e colágeno tipo IV.

▪ Junções intercelulares | Junções comunicantes

Junções comunicantes (**junções *gap***) podem existir praticamente em qualquer local das membranas laterais das células epiteliais. Essas junções são também encontradas em outros tecidos, sendo o músculo esquelético uma exceção. Ao microscópio eletrônico, essas junções se caracterizam pela grande proximidade (2 nm) das membranas de células adjacentes (Figura 4.5A e C). Por meio da técnica de criofratura observa-se que essas junções são formadas por porções de membrana plasmática nas quais há agregados de partículas intramembranosas reunidas em forma de placa (Figura 4.5B).

Para saber mais

Estrutura molecular da junção comunicante

As proteínas da junção comunicante, chamadas conexinas, organizam-se em grupos de seis moléculas (hexâmeros) em torno de um poro hidrófilo de aproximadamente 1,5 nm de diâmetro. Este conjunto, chamado conexon, é a unidade estrutural da junção, a qual é formada por dezenas ou centenas desses conexons. Conexons de uma célula se alinham com conexons de células adjacentes de modo a formar canais hidrófilos entre as duas células (Figura 4.5A). As conexinas constituem uma família de várias proteínas com distribuição diferente nas várias células e formam canais com propriedades fisiológicas distintas.

Figura 4.5 Junção comunicante (junção *gap*). **A.** Porções de membranas de duas células adjacentes formando uma junção comunicante. A junção é formada por pares de partículas – uma partícula de cada par está presente em cada célula; a partícula é composta de seis subunidades proteicas que atravessam a membrana da célula. Essas partículas formariam "túneis" (*seta*) com diâmetro aproximado de 1,5 nm que possibilitam a passagem de substâncias de célula para célula. **B.** Membrana que contém junção comunicante observada em uma preparação de criofratura. A junção é formada por um aglomerado de partículas proteicas intramembranosas que provavelmente correspondem às partículas que contêm os "túneis". (45.000×.) **C.** A longa linha formada por linhas acessórias é uma junção comunicante entre duas células de fígado de rato. Na junção, as membranas das duas células estão separadas por um espaço de 2 nm de espessura (*seta*). (193.000×.) (**A.** Reproduzida, com autorização, de Staehelin LA, Hull BE: Junctions between living cells. *Sci Am* 1978;238:41. Copyright 1978 de Scientific American, Inc. Todos os direitos reservados. **B.** Cortesia de P. Pinto da Silva. **C.** Cortesia de M.C. Williams.)

As junções comunicantes tornam possível o intercâmbio de moléculas com massa molecular de até cerca de 1.500 Da. Moléculas de sinalização como AMP e GMP cíclicos, íons e alguns hormônios podem atravessar essas junções, fazendo com que as células de muitos órgãos trabalhem de maneira coordenada em lugar de agirem como unidades independentes. As junções comunicantes, por exemplo, participam da coordenação das contrações do músculo cardíaco.

▸ Especializações da superfície apical das células epiteliais

A superfície livre de muitos tipos de células epiteliais apresenta modificações com a função de aumentar sua superfície ou mover partículas.

▪ Microvilos

Quando observadas ao microscópio eletrônico, a maioria das células dos vários tecidos mostra pequenas projeções do citoplasma denominadas **microvilos** ou **microvilosidades**. Essas projeções em forma de dedos, de número muito variado, podem ser curtas ou longas. As células que exercem intensa absorção, como as do epitélio de revestimento do intestino delgado e dos túbulos proximais dos rins, apresentam centenas de microvilos (Figura 4.6). Cada microvilo mede aproximadamente 1 μm de comprimento e 0,08 μm de espessura, e no seu interior há feixes de filamentos de actina (Figuras 4.6 e 4.7), os quais, por meio de

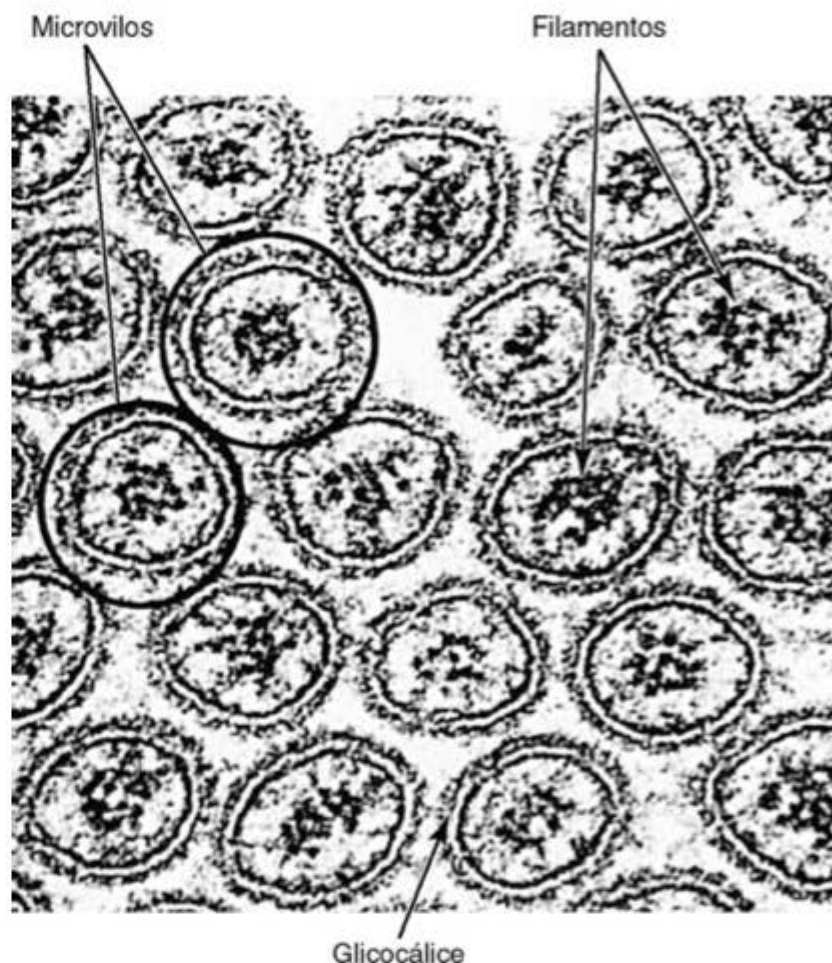



Figura 4.7 Elétron-micrografia de microvilos de uma célula do epitélio intestinal, seccionados transversalmente. No seu interior há filamentos de actina cortados transversalmente. Observe que nas membranas de alguns microvilos se podem observar muito bem as unidades de membrana formadas por duas linhas escuras e uma faixa clara no centro. A membrana dos microvilos é recoberta por uma camada de glicocálice que aparece como uma delgada camada granulosa. (100.000×.)

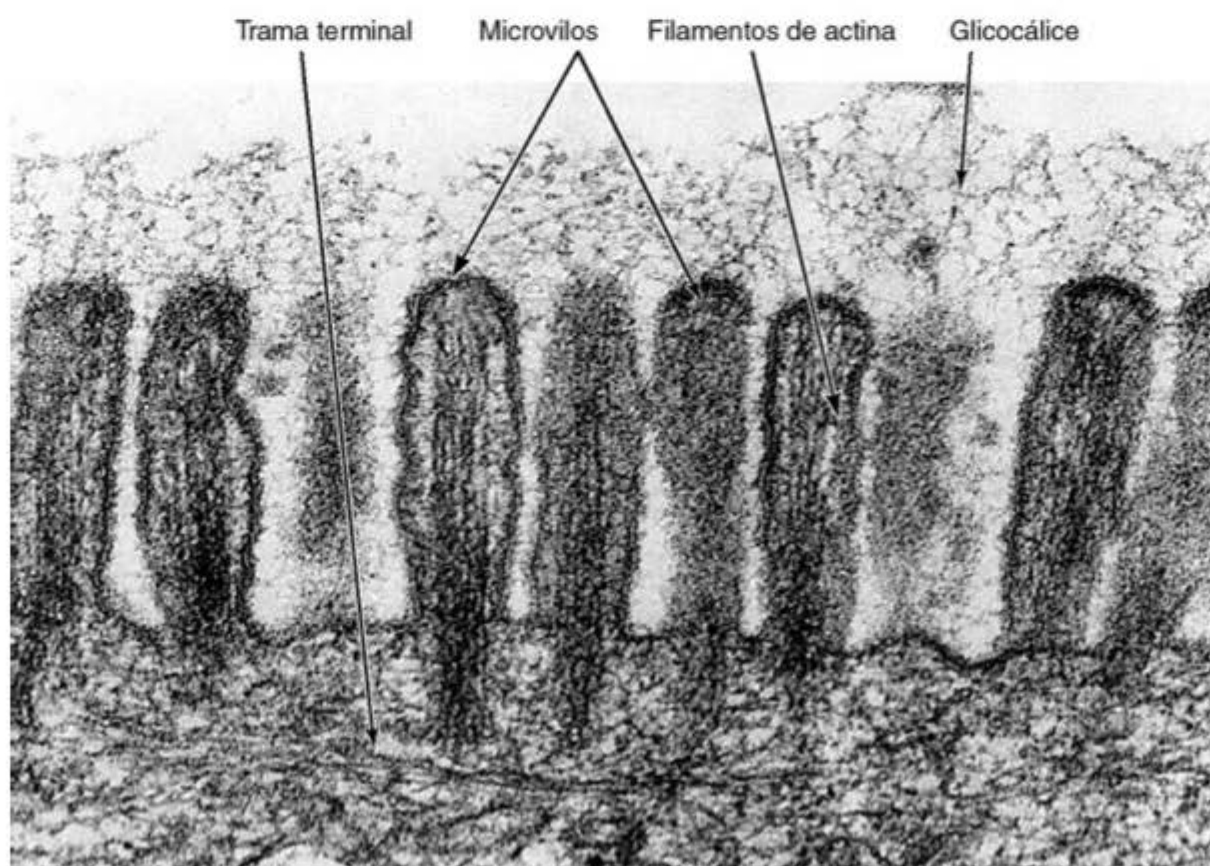



Figura 4.6 Elétron-micrografia da região apical de uma célula epitelial do intestino. Note a trama terminal, composta principalmente de uma rede de filamentos de actina. Observam-se também filamentos de actina que percorrem o interior dos microvilos. Uma espessa capa extracelular (glicocálice) está presa à membrana dos microvilos. A trama terminal é constituída de filamentos de actina e espectrina inseridos na zônula de adesão. (45.000×.)

várias outras proteínas, mantêm ligações cruzadas entre si e ligações com a membrana plasmática do microvilo.

Nas células que exercem intensa absorção por sua superfície apical o glicocálice é mais espesso e o conjunto formado por glicocálice e microvilos é visto facilmente ao microscópio de luz, sendo chamado de **borda em escova** ou **borda estriada** (Figuras 4.8 e 1.18).

▪ Estereocílios

Estereocílios são prolongamentos longos e imóveis, que, na verdade, são microvilos longos e ramificados (Figura 4.9). Não devem ser confundidos com os verdadeiros cílios, que são prolongamentos móveis. Os estereocílios aumentam a área de superfície da célula, facilitando o movimento de moléculas para dentro e para fora da célula. São comuns em células do revestimento epitelial do epidídimo e do ducto deferente.

▪ Cílios e flagelos

Os cílios são prolongamentos dotados de motilidade, encontrados na superfície de alguns tipos de células epiteliais (Figura 4.10). Eles medem de 5 a 10 μm de comprimento e 0,2 μm de diâmetro. Os cílios são envolvidos pela membrana plasmática e contêm dois microtúbulos centrais, cercados por nove pares de microtúbulos periféricos. Os dois microtúbulos dos pares periféricos são unidos entre si (Figura 4.11).

Os cílios estão inseridos em **corpúsculos basais** situados no ápice das células, logo abaixo da membrana (Figura 4.11). A estrutura dos corpos basais é análoga à dos centríolos (Capítulo 2).

Os cílios exibem um rápido movimento de vaivém. O movimento ciliar de um conjunto de células de um epitélio é frequentemente coordenado para possibilitar que uma

Figura 4.8 Trecho de um epitélio simples colunar do revestimento interno do intestino. **A.** Na superfície apical das células epiteliais há uma faixa mais fortemente corada denominada borda estriada (BE). Observe uma célula secretora chamada caliciforme (C), uma glândula unicelular. (HE. Médio aumento.) **B.** Um detalhe deste epitélio mostra a borda estriada (BE) e uma célula caliciforme na qual se observa a porção que contém a secreção (C) e a porção alongada do citoplasma que contém o núcleo (*seta*). (HE. Grande aumento.)

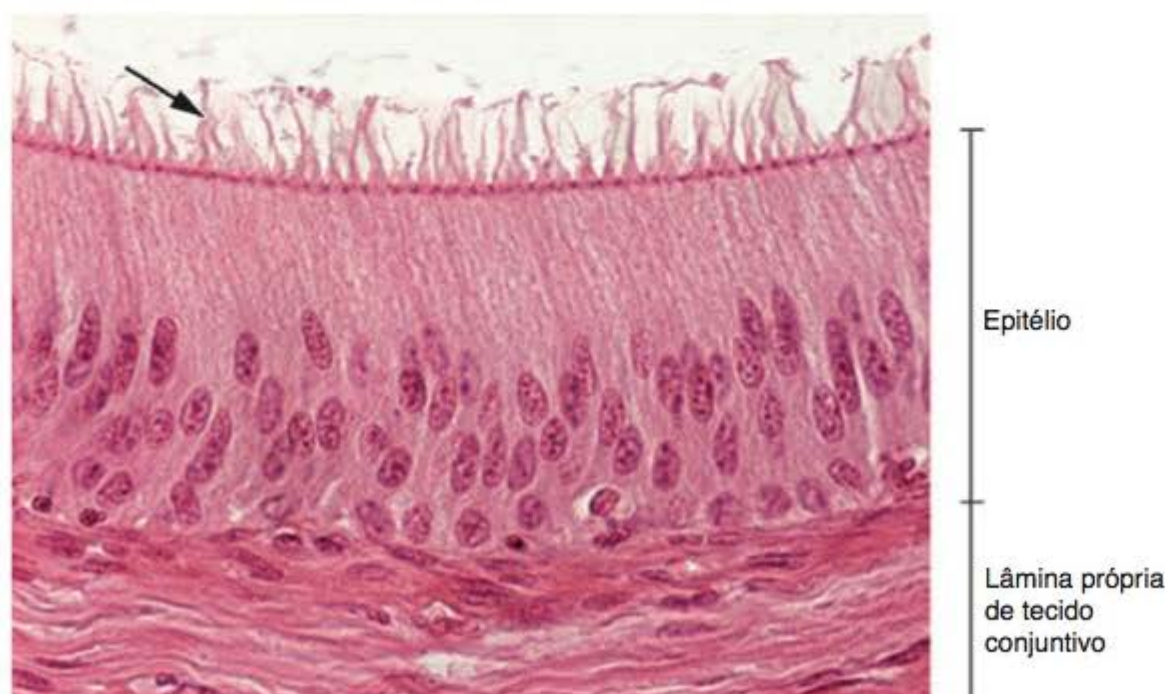



Figura 4.9 Porção do epitélio do ducto do epidídimo. Trata-se de um epitélio do tipo pseudoestratificado, pois é formado por células de tamanhos diferentes, comprovado pela distribuição dos núcleos em diferentes alturas do epitélio, sem constituírem camadas distintas. Suas células têm longos estereocílios (*seta*), projeções imóveis de comprimentos variados que aumentam a superfície livre do epitélio. (HE. Médio aumento.)

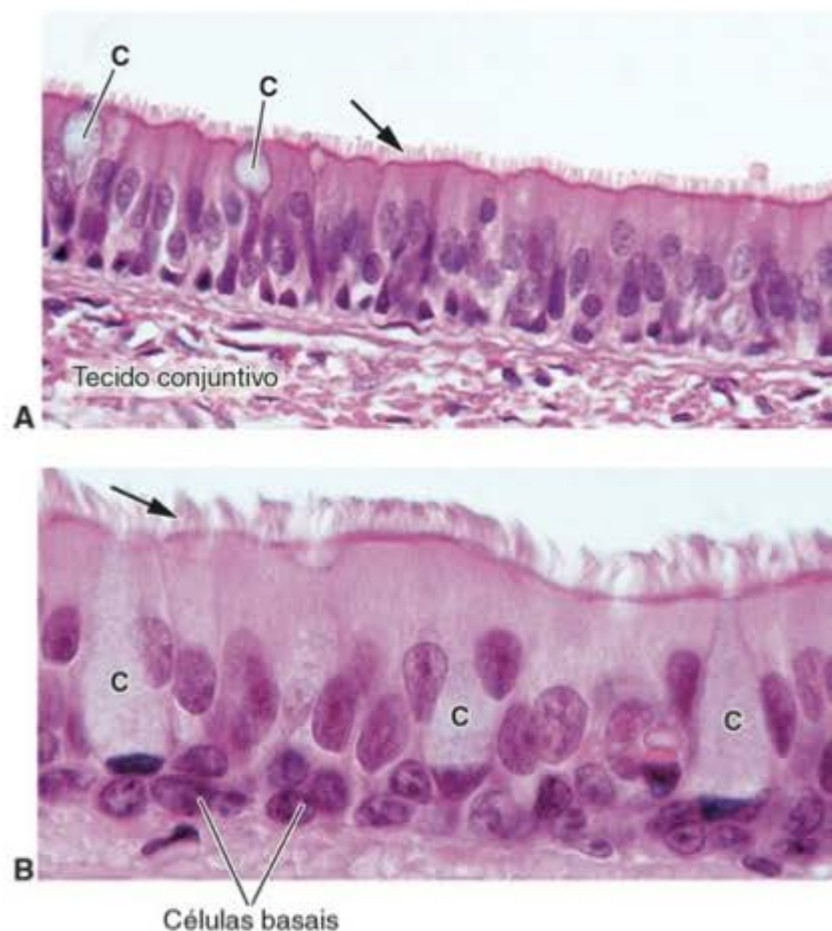



Figura 4.10 Epitélio pseudoestratificado prismático da traqueia. É constituído de células que têm comprimentos diferentes, seus núcleos se distribuem em diferentes alturas do epitélio sem formar camadas distintas. As células mais curtas são chamadas células basais, e várias dessas células podem ser vistas em **B**. Esse epitélio é ciliado (*setas*) e contém glândulas unicelulares chamadas células caliciformes (C). (HE. **A.** Médio aumento. **B.** Grande aumento.)

Figura 4.11 Elétron-micrografia da porção apical de uma célula epitelial ciliada. Cílios aparecem seccionados longitudinalmente. As *pontas de setas* indicam um microtúbulo central e um periférico do cílio. A *seta* indica a membrana plasmática que envolve os cílios. Cada cílio se origina de um corpúsculo basal (B). (59.000×.) No *destaque (à esquerda)*: cílios seccionados transversalmente. O padrão 9 + 2 (um par central e nove pares periféricos) de cada cílio é bastante evidente (80.000×.) (Reproduzida, com autorização, de Junqueira LCU, Salles LMM: *Estrutura e Função Celular*. Edgard Blücher, 1975.)

corrente de fluido ou de partículas seja impelida em uma direção ao longo da superfície do epitélio. ATP é a fonte de energia para o movimento ciliar. Calcula-se que cada célula ciliada da traqueia tenha aproximadamente 250 cílios.

A estrutura dos flagelos, que no corpo humano são encontrados somente em espermatozoides, é semelhante à dos cílios, porém, os flagelos são mais longos e limitados a um por célula.

▸ Tipos de epitélios

Os epitélios são divididos em dois grupos principais, de acordo com sua estrutura, arranjo de suas células e função principal: **epitélios de revestimento** e **epitélios glandulares**. Essa divisão é um pouco arbitrária e tem finalidades didáticas, pois há epitélios de revestimento nos quais todas as células secretam (p. ex., o epitélio que reveste a cavidade do estômago), ou em que há algumas células glandulares espalhadas entre as células de revestimento (p. ex., as células caliciformes produtoras de muco no epitélio dos intestinos e da traqueia).

▪ Epitélios de revestimento

Nos epitélios de revestimento as células se dispõem em folhetos que cobrem a superfície externa do corpo ou que revestem as cavidades internas, as grandes cavidades do corpo, o lúmen dos vasos sanguíneos, o lúmen de todos os órgãos ocos, tubos de diversos calibres. Esses epitélios são classificados de acordo com o número de camadas de células que constituem esses folhetos epiteliais e conforme as características morfológicas das suas células (Tabela 4.2). Nos **epitélios simples** (Figura 4.12) o folheto epitelial é constituído por uma só camada de células e nos **epitélios estratificados** por mais de uma camada (Figura 4.13). O epitélio do tipo pseudoestratificado é colocado em uma categoria especial (ver mais adiante).

De acordo com a forma das suas células, o epitélio simples pode ser **pavimentoso**, **cúbico** ou **prismático**, sendo este último também denominado **colunar** ou **cilíndrico**. As células do epitélio simples pavimentoso são achatadas como se fossem ladrilhos e seus núcleos são alongados. Esse epitélio reveste o lúmen dos vasos sanguíneos e linfáticos, constituindo o que se denomina **endotélio**. Reveste também as grandes cavidades do corpo, como as cavidades pleural, pericárdica e peritoneal, recobrindo também os órgãos contidos nessas cavidades. Nessa localização, esse epitélio também é denominado **mesotélio** (Figura 4.14). As células do epitélio simples cúbico são cuboides e seus núcleos são arredondados. É encontrado, por exemplo, na superfície externa do ovário e formando a parede de pequenos ductos excretores de muitas glândulas (Figura 4.15). No epitélio simples prismático (também conhecido como colunar ou cilíndrico) as células são alongadas, sendo o maior eixo das células perpendicular à membrana basal. Os núcleos são alongados, elípticos e acompanham o maior eixo da célula. Constitui, por exemplo, o revestimento do lúmen intestinal e do lúmen da vesícula biliar (Figura 4.16). Alguns epitélios simples prismáticos são ciliados, como, por exemplo, na tuba uterina, em que ajudam no transporte de espermatozoides.

O epitélio estratificado é classificado em **cúbico**, **prismático**, **pavimentoso** ou **de transição**, de acordo com a forma das suas células. Os epitélios estratificados cúbico e

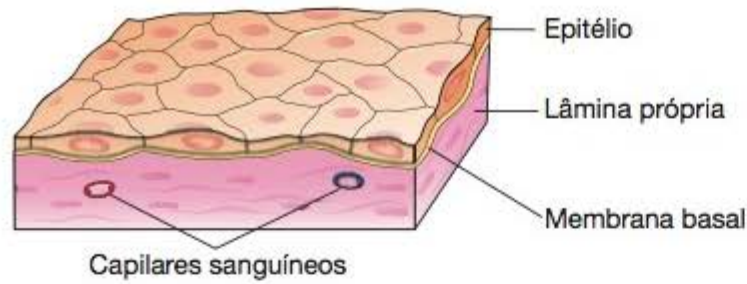



Figura 4.12 Tipos de epitélios de revestimento simples e epitélio pseudoestratificado. **A.** Epitélio simples pavimentoso. **B.** Epitélio simples cúbico. **C.** Epitélio simples colunar, também chamado simples cilíndrico. **D.** Epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado. Os epitélios estão apoiados no tecido conjuntivo subjacente, ambos separados entre si por uma membrana basal.

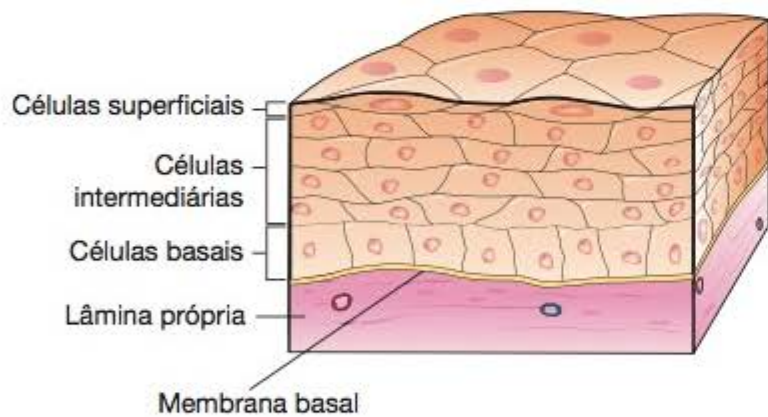



Figura 4.13 Tipos de epitélios de revestimento estratificados. **A.** Epitélio estratificado pavimentoso. **B.** Epitélio estratificado cúbico. **C** e **D.** Epitélio de transição.

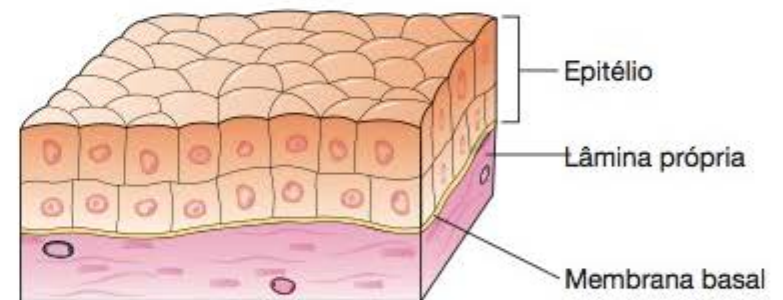
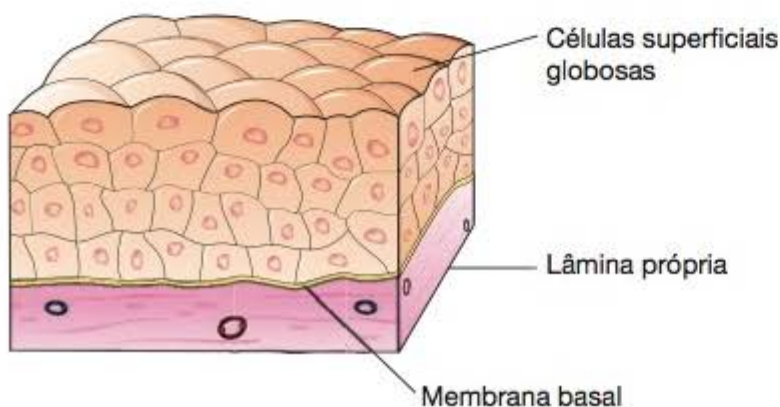
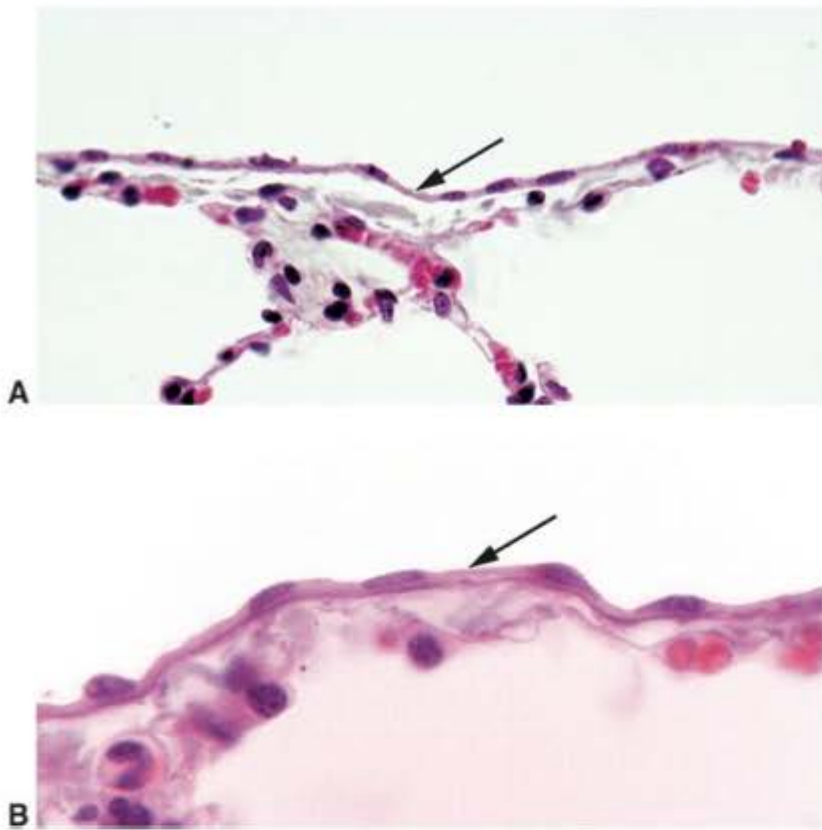



Figura 4.14 Epitélio simples pavimentoso formado por uma camada de células achatadas, bastante delgadas (*setas*) e com núcleos alongados. Essa imagem é do epitélio que reveste externamente o pulmão, sendo, portanto, um mesotélio. (**A.** Médio aumento. **B.** Grande aumento.)

Figura 4.15 Epitélio simples cúbico cujas células são cuboides e os núcleos, arredondados. A espessura do epitélio está indicada em A e B. **A.** Revestimento do ovário. **B.** Plexo corioide. (HE. Médio aumento.)

prismático são raros no organismo. O cúbico é encontrado, por exemplo, em curtos trechos de ductos excretores de glândulas, e o prismático, por exemplo, na conjuntiva do olho. Veja um exemplo na Figura 4.17.

As células do **epitélio estratificado pavimentoso** se distribuem em várias camadas e a forma das células depende de onde as células se situam. As células epiteliais mais próximas ao tecido conjuntivo (chamadas células basais) são geralmente cúbicas ou prismáticas. Essas células migram lentamente para a superfície do epitélio, mudando sua forma: elas gradativamente se tornam alongadas e achatadas como ladrilhos. O nome desse epitélio deriva, portanto, da forma das células de sua camada mais superficial. Essas células descamam, sendo substituídas pelas células que continuamente migram da base para a superfície (Figura 4.18). Esses epitélios revestem cavidades úmidas (p. ex., boca, esôfago, vagina), sujeitas a atrito e a forças mecânicas e é mais corretamente denominado **epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado**. A superfície da pele, cuja superfície é seca, é revestida por um **epitélio estratificado pavimentoso queratinizado**. Neste epitélio as células das camadas mais superficiais morrem, perdem suas organelas e seu citoplasma é ocupado por grande quantidade de queratina (Figura 4.19). Essa camada de queratina confere grande proteção à superfície da pele e impede a perda de líquido pela pele. As células mortas descamam gradativamente da superfície.

O **epitélio de transição** reveste a bexiga urinária, o ureter e a porção inicial da uretra. É um epitélio estratificado em que a forma das células da camada mais superficial varia com o estado de distensão ou relaxamento do órgão. Quando a bexiga está vazia, as células mais externas do epitélio são frequentemente globosas e de superfície convexa (Figura 4.20A), também chamadas de células em abóbada. Quando a bexiga está cheia o número de camadas parece diminuir, o epitélio se torna mais delgado e muitas células superficiais tornam-se achatadas (Figura 4.20B).

Figura 4.16 Epitélio simples colunar. Observe a forma das células (são paralelepípedos) e de seus núcleos elípticos. A faixa escura na superfície do epitélio (*seta*) é uma borda estriada. (HE. Grande aumento.)

Tabela 4.2 • Classificação dos epitélios de revestimento.

Quanto ao número de camadas de células	Quanto à forma das células	Exemplos de localização	Funções principais
Simples (uma camada)	Pavimentoso	Revestimento de vasos (endotélio); revestimento das cavidades pericárdica, pleural, peritoneal (mesotélio)	Proteção das vísceras (mesotélio); transporte ativo por pinocitose (mesotélio e endotélio); secreção de moléculas biologicamente ativas (endotélio)
	Cúbico	Revestimento externo do ovário; ductos excretores, de glândulas; folículos tireoidianos	Revestimento, secreção
	Prismático ou colunar	Revestimento do lúmen do intestino e da vesícula biliar	Proteção, lubrificação, absorção, secreção
Pseudoestratificado (camadas de células com núcleos em diferentes alturas; todas as células se apoiam na lâmina basal, mas nem todas alcançam a superfície	Prismático ou colunar	Revestimento da traqueia, brônquios, cavidade nasal	Proteção, secreção, transporte por cílios de partículas aderidas ao muco nas passagens respiratórias
Estratificado (duas ou mais camadas)	Pavimentoso queratinizado (superfície seca)	Epiderme	Proteção, previne perda de água
	Pavimentoso não queratinizado (superfície úmida)	Boca, esôfago, vagina, canal anal	Proteção, previne perda de água
	Cúbico	Glândulas sudoríparas, folículos ovarianos em crescimento	Proteção, secreção
	Transição	Bexiga, ureteres, cálices renais	Proteção, distensibilidade
	Prismático ou colunar	Membrana conjuntiva do olho	Proteção

O **epitélio pseudoestratificado** é assim chamado porque, embora seja formado por apenas uma camada de células, os núcleos são vistos em diferentes alturas do epitélio, parecendo estar em várias camadas. Todas as suas células estão apoiadas na lâmina basal, mas nem todas alcançam a superfície do epitélio, fazendo com que a posição dos núcleos seja variável. O exemplo mais bem conhecido desse tecido é o epitélio pseudoestratificado prismático ciliado que reveste as passagens respiratórias mais calibrosas desde o nariz até os brônquios (Figura 4.10). Os cílios desse epitélio são úteis porque transportam para fora dos pulmões (em direção à faringe) poeira e microrganismos aspirados que aderem à superfície do epitélio. Este epitélio é encontrado também no epidídimo (Figura 4.9). Veja novamente o epitélio cúbico/colunar estratificado (Figura 4.17) para poder compará-lo e reconhecer melhor o epitélio pseudoestratificado.

Um tipo especial de epitélio é constituído pelos **neuroepitélios**. São constituídos por **células neuroepiteliais**, células de origem epitelial que constituem epitélios com funções sensoriais especializadas (p. ex., as células das papilas gustativas e da mucosa olfatória).

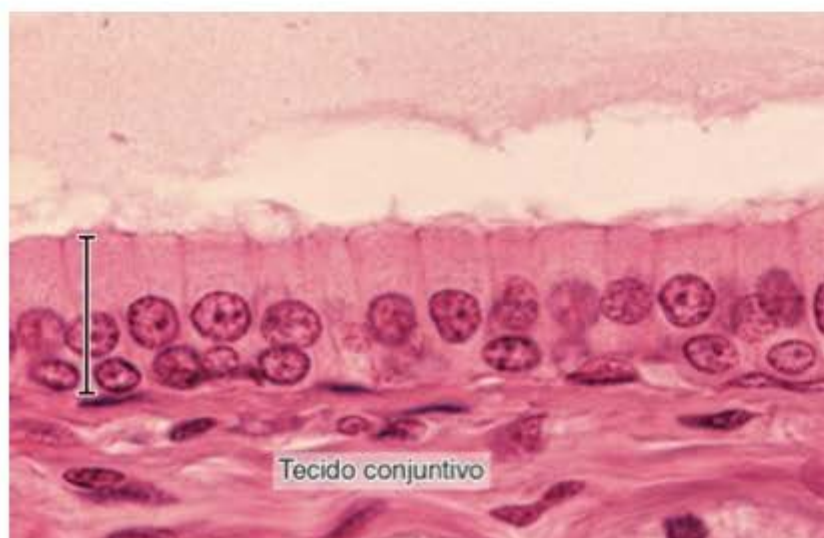



Figura 4.17 Epitélio estratificado cúbico/colunar de ducto excretor de glândula salivar. As células deste epitélio estão dispostas em duas camadas bastante distintas: a camada basal é de células cúbicas e a camada superficial, de células colunares. (HE. Grande aumento.)

▪ Epitélios glandulares

Os epitélios glandulares são constituídos por células especializadas na atividade de secreção. As células epite-

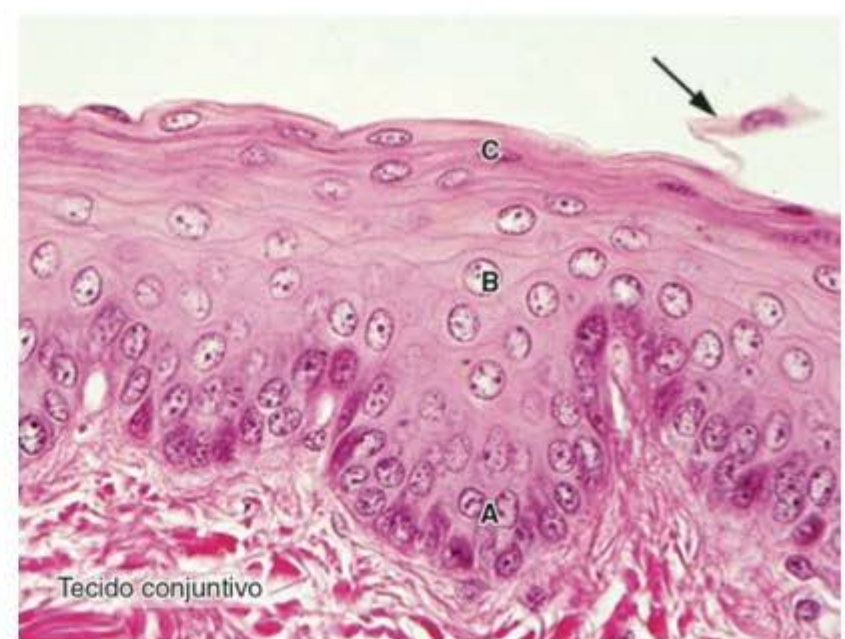



Figura 4.18 Epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado do esôfago. As células mais basais do epitélio (região A) são cuboides e se alongam à medida que migram para o meio do epitélio (região B), tornando-se ainda mais achatadas na superfície (região C). Descamação de uma célula superficial (*seta*). (HE. Grande aumento.)

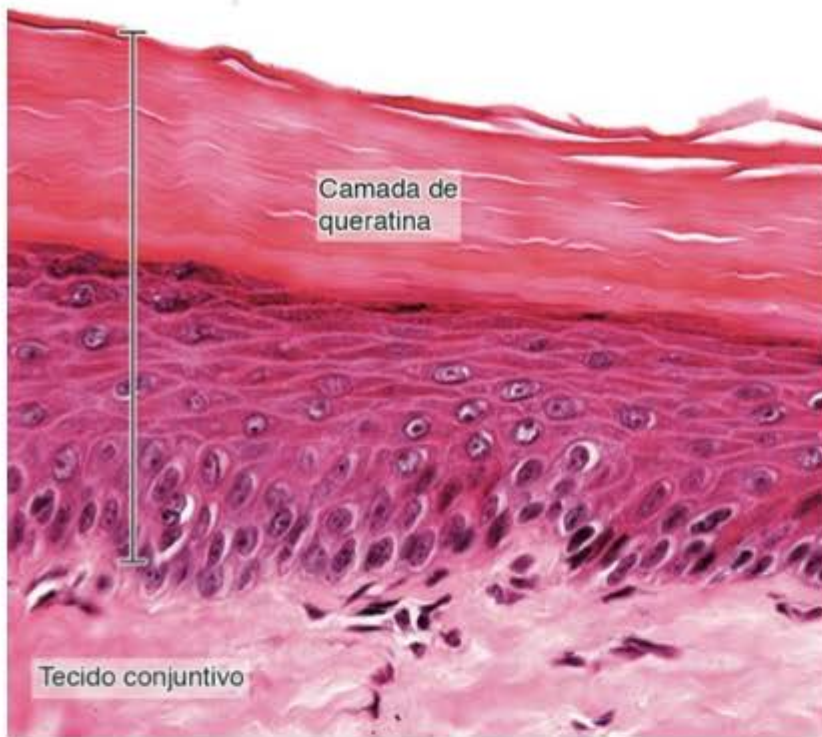



Figura 4.19 Epitélio estratificado pavimentoso queratinizado da pele. Observe as várias camadas de células. A forma das células varia conforme sua localização. São cuboides, na região basal, e, à medida que se afastam da base do epitélio, tornam-se poliédricas até ficarem achatadas na superfície do epitélio. A camada mais superficial, bastante corada, é formada por células mortas, e contém muita queratina. *À direita* da camada de queratina algumas lâminas mais superficiais de células mortas parecem estar descamando do epitélio. (HE. Médio aumento.)

liais glandulares podem sintetizar, armazenar e eliminar proteínas (p. ex., o pâncreas), lipídios (p. ex., a adrenal e as glândulas sebáceas) ou complexos de carboidrato e proteínas (p. ex., as glândulas salivares). As glândulas mamárias secretam todos os três tipos de substâncias. Menos comuns são as células de glândulas que têm baixa atividade sintética

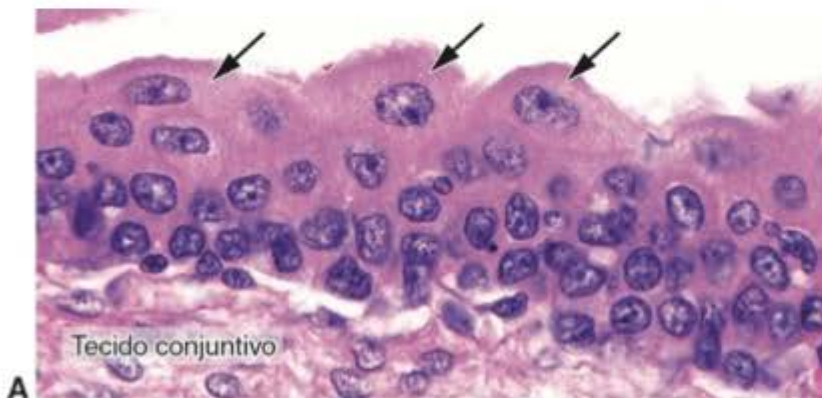
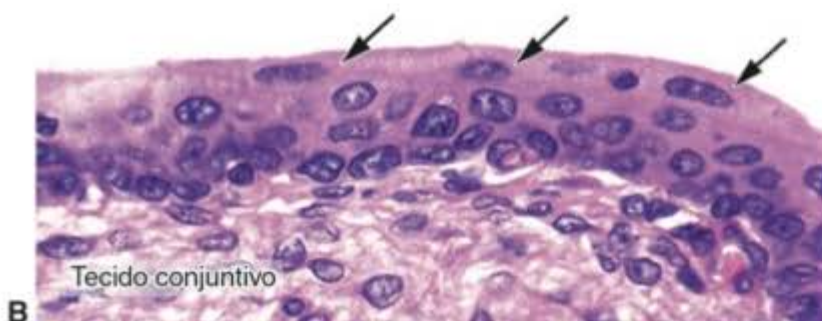



Figura 4.20 Epitélio de transição da bexiga. **A.** Quando a bexiga está vazia, muitas células superficiais têm superfície convexa em abóbada (*setas*). **B.** Quando a bexiga está cheia as células superficiais tornam-se achatadas (*setas*). (HE. Médio aumento.)

(p. ex., as glândulas sudoríparas), cuja secreção é constituída principalmente por substâncias transportadas do sangue ao lúmen da glândula. As moléculas a serem secretadas são em geral temporariamente armazenadas nas células em pequenas vesículas envolvidas por uma membrana, chamadas de **grânulos de secreção**.

Tipos de glândulas

Os epitélios que constituem as glândulas do corpo podem ser classificados de acordo com vários critérios. Há glândulas unicelulares e multicelulares. Um exemplo de glândula unicelular é a **célula caliciforme**, encontrada no revestimento do intestino delgado ou do trato respiratório (Figuras 1.18, 4.8, e 4.10) O termo "glândula", porém, é normalmente mais usado para designar agregados multicelulares, maiores e mais complexos de células epiteliais glandulares.

As glândulas propriamente ditas são sempre formadas a partir de epitélios de revestimento cujas células proliferam e invadem o tecido conjuntivo subjacente, após o que sofrem diferenciação adicional (Figura 4.21). As **glândulas exócrinas** mantêm sua conexão com o epitélio do qual se originaram. Essa conexão toma a forma de ductos tubulares constituídos por células epiteliais e, através desses ductos, as secreções são eliminadas, alcançando a superfície do corpo ou uma cavidade.

Nas **glândulas endócrinas** a conexão com o epitélio é obliterada e reabsorvida durante o desenvolvimento. Essas glândulas, portanto, não têm ductos, e suas secreções são lançadas no sangue e transportadas para o seu local de ação pela circulação sanguínea. De acordo com a organização de suas células, podem ser diferenciados dois tipos de glândulas endócrinas. No primeiro tipo, as células formam cordões anastomosados, entremeados por capilares sanguíneos (Figura 4.21). Adrenal, paratireoide, lóbulo anterior da hipófise são exemplos de glândulas endócrinas cordonais. No segundo tipo, as células formam vesículas ou folículos preenchidos de material secretado (p. ex., a glândula tireoide; Figura 4.21).

As glândulas exócrinas sempre têm duas porções: uma **porção secretora** constituída pelas células responsáveis pelo processo secretório e **ductos excretores** que transportam a secreção eliminada pelas células. As **glândulas simples** têm somente um ducto não ramificado, enquanto as **glândulas compostas** têm ductos ramificados. A organização celular da porção secretora representa um segundo critério para a classificação das glândulas exócrinas. Dependendo da forma de sua porção secretora, as glândulas simples podem ser tubulares (cuja porção secretora tem o formato de um tubo), tubulares enoveladas, tubulares ramificadas ou acinosas (cuja porção secretora é esférica ou arredondada) (Figura 4.22). As glândulas compostas podem ser tubulares, acinosas ou mistas tubuloacinosas (Figura 4.22). Alguns órgãos têm funções tanto endócrinas como exócrinas, e um só tipo de célula pode funcionar de ambas as maneiras – por exemplo, no fígado, no qual células que secretam bile através de um sistema de ductos também secretam produtos na circulação sanguínea. Em outros órgãos, algumas

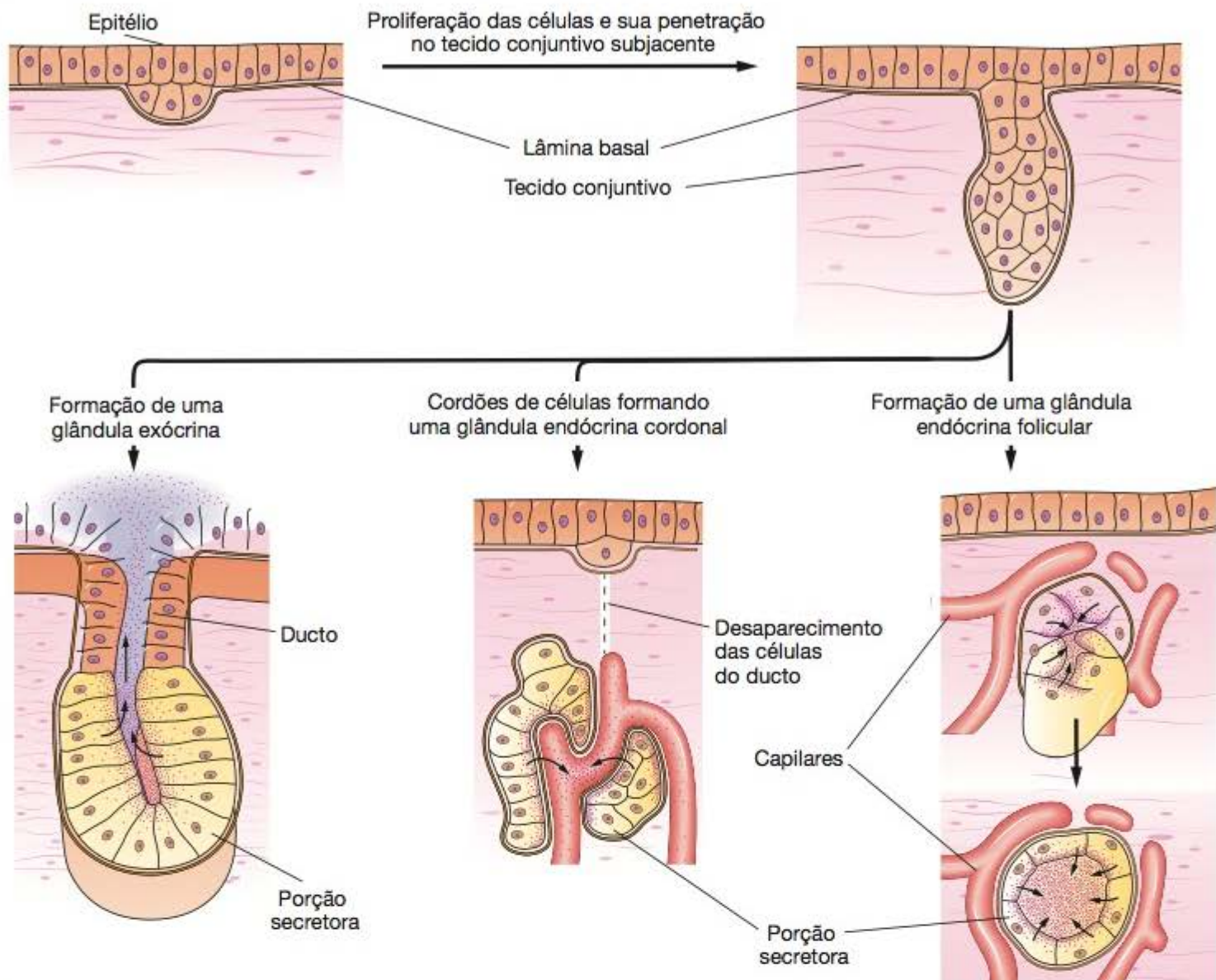



Figura 4.21 Formação de glândulas a partir de epitélios de revestimento. Células epiteliais proliferam e penetram no tecido conjuntivo. Elas podem ou não manter contato com a superfície da qual se originaram. Quando o contato é mantido, formam-se glândulas exócrinas; quando o contato é desfeito, são formadas glândulas endócrinas. As células das glândulas endócrinas podem estar organizadas em cordões ou em folículos. Os lumens dos folículos acumulam grande quantidade de secreção, enquanto as células dos cordões geralmente armazenam pequenas quantidades de secreção no seu citoplasma. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham AW: *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

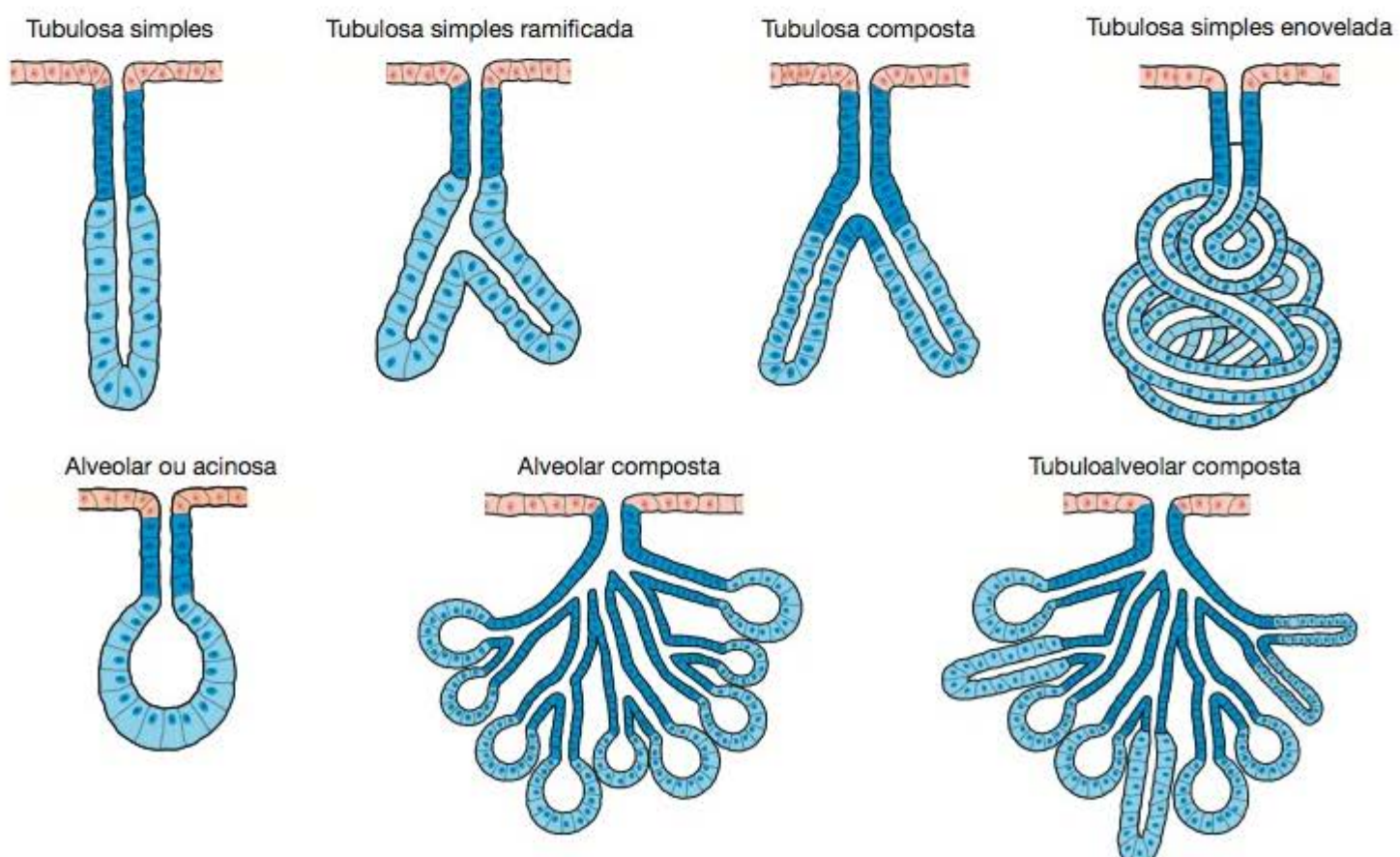



Figura 4.22 Principais tipos de glândulas exócrinas. As porções das glândulas constituídas por células secretoras estão mostradas em azul-claro e os ductos excretores, em azul-escuro. Nas glândulas simples os ductos não se dividem, ao contrário do que ocorre nas glândulas compostas. Quanto à divisão da porção secretora, as glândulas podem ser classificadas em ramificadas e não ramificadas.

células são especializadas em secreção exócrina e outras em secreção endócrina; no pâncreas, por exemplo, as células acinosas secretam enzimas digestivas na cavidade intestinal, enquanto as células das ilhotas de Langerhans secretam insulina e glucagon no sangue.

As unidades secretoras de algumas glândulas – glândulas mamárias, sudoríparas e salivares – são envolvidas por **células mioepiteliais**. São células ramificadas que contêm miosina e um grande número de filamentos de actina. Elas são capazes de contração, agindo na expulsão da secreção dessas glândulas.

De acordo com o modo pelo qual os produtos de secreção deixam a célula, as glândulas podem ser classificadas em **merócrinas**, **holócrinas** ou **apócrinas**. Nas glândulas merócrinas (p. ex., o pâncreas) a secreção acumulada em grãos de secreção é liberada pela célula por meio de exocitose, sem perda de outro material celular. Nas glândulas holócrinas (p. ex., as glândulas sebáceas) o produto de secreção é eliminado juntamente com toda a célula, processo que envolve a destruição das células repletas de secreção. Um tipo intermediário é a secreção apócrina, encontrada na glândula mamária, em que o produto de secreção é descarregado junto com pequenas porções do citoplasma apical.

As grandes glândulas multicelulares normalmente são envolvidas por uma cápsula de tecido conjuntivo; prolongamentos da cápsula chamados **septos** dividem a glândula em porções menores chamadas **lóbulos**. Vasos sanguíneos e nervos penetram a glândula e se subdividem no interior dos septos. Muitos dos ductos maiores das glândulas também passam pelos septos.

Figura 4.23 Desenho esquemático de um ácino seroso. O ácino é arredondado ou ovoide e é formado por um número variável de células piramidais. Seus núcleos são esféricos e se situam na porção basal da célula. A porção apical da célula contém grãos de secreção. O lúmen do ácino é estreito e se continua com um estreito ducto excretor.

Ácinos serosos e túbulos mucosos

Dois tipos de glândulas multicelulares muito comuns e muito importantes são o **ácino seroso** e o **túbulo mucoso**.

Os ácinos serosos são pequenas porções secretoras formadas por células colunares ou piramidais. Apresentam um lúmen bastante reduzido, o qual se continua por um ducto excretor (Figura 4.23). Em cortes são vistos como estruturas arredondadas ou alongadas, dependendo do ângulo de corte (Figura 4.24A). Os núcleos das células acinosas são arredondados e se situam na porção basal da célula (Figura 4.24B). A região basal das células acinosas contém muito RNA e se cora bem pela hematoxilina, enquanto a região apical é ocupada por grãos de secreção e, por essa razão, cora-se em rosa pela eosina. Mais adiante, será analisado o processo de secreção dessas células.

Os túbulos mucosos, como o nome indica, são estruturas alongadas, tubulares, às vezes únicas, às vezes ramificadas (Figura 4.25). Apresentam um lúmen dilatado que se continua com um ducto excretor. Suas células são largas, geralmente piramidais (Figura 4.26A). Seus núcleos geralmente têm cromatina condensada e se coram fortemente pela hematoxilina. Esses núcleos costumam ficar "deitados" contra a base da célula (Figura 4.26B). Ao contrário das células acinosas, seu citoplasma é pouco corado, em azul-claro.

Algumas glândulas (p. ex., a glândula salivar submandibular) são formadas tanto por ácinos serosos como por túbulos mucosos (Figura 4.22).

Biologia dos tecidos epiteliais

Conforme já mencionado, os tecidos epiteliais estão apoiados sobre um tecido conjuntivo, que serve não só para sustentar o epitélio, mas também para a sua nutrição, para trazer substâncias necessárias para as células glandulares produzirem secreção e para promover adesão do epitélio a estruturas subjacentes. A área de contato entre o epitélio e a lâmina própria pode ser aumentada pela existência de uma interface irregular entre os dois tecidos, sob forma de evaginações do conjuntivo, chamadas **papilas**. As papilas existem com maior frequência em tecidos epiteliais de revestimento sujeitos a forças mecânicas, como pele, língua e gengiva.

Polaridade

Em muitas células epiteliais a distribuição de organelas na porção do citoplasma apoiada na lâmina basal (**polo basal da célula**) é diferente das organelas encontradas no

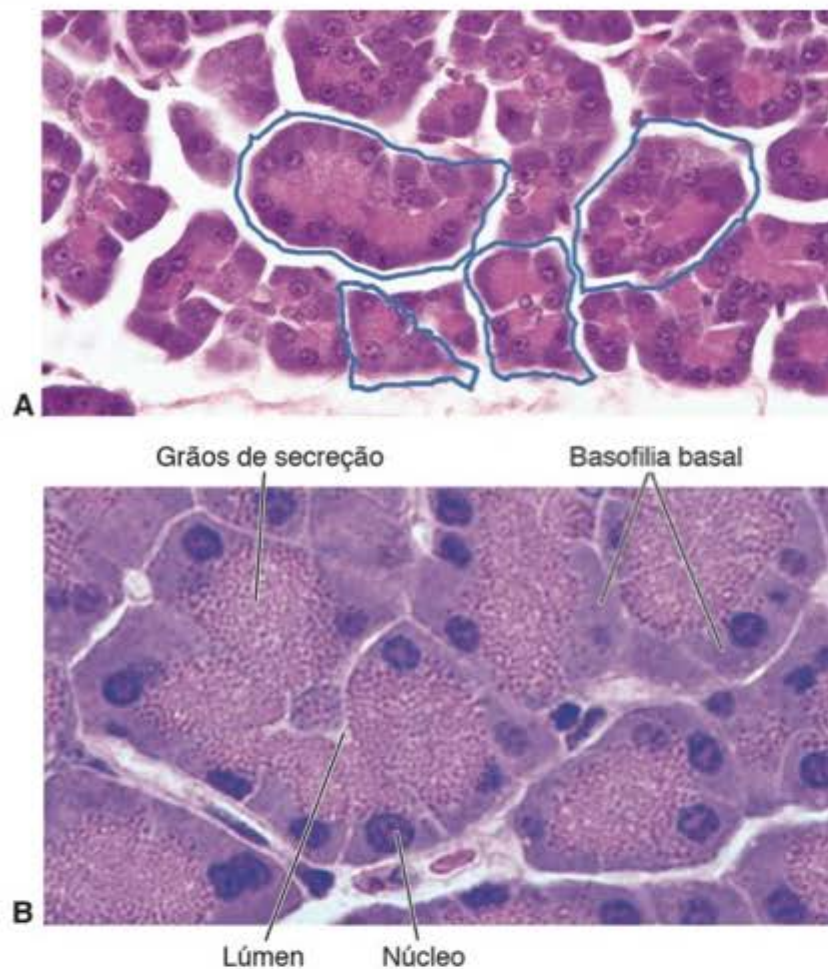



Figura 4.24 Corte de pâncreas, órgão formado por milhões de ácinos serosos. **A.** Ácinos seccionados em diferentes ângulos e por isso vistos com formas e tamanhos muito diferentes. Alguns ácinos estão ressaltados para facilitar seu reconhecimento. A porção basal de suas células contém muito RNA e é bem corada pela hematoxilina. A porção apical corada em cor-de-rosa contém muitos grãos de secreção. **B.** Ácinos serosos em aumento maior. É possível observar detalhes dos núcleos redondos, da basofilia da porção basal das células e dos grãos de secreção na porção apical. O lúmen dos ácinos é muito estreito. (HE. **A.** Médio aumento **B.** Grande aumento.)

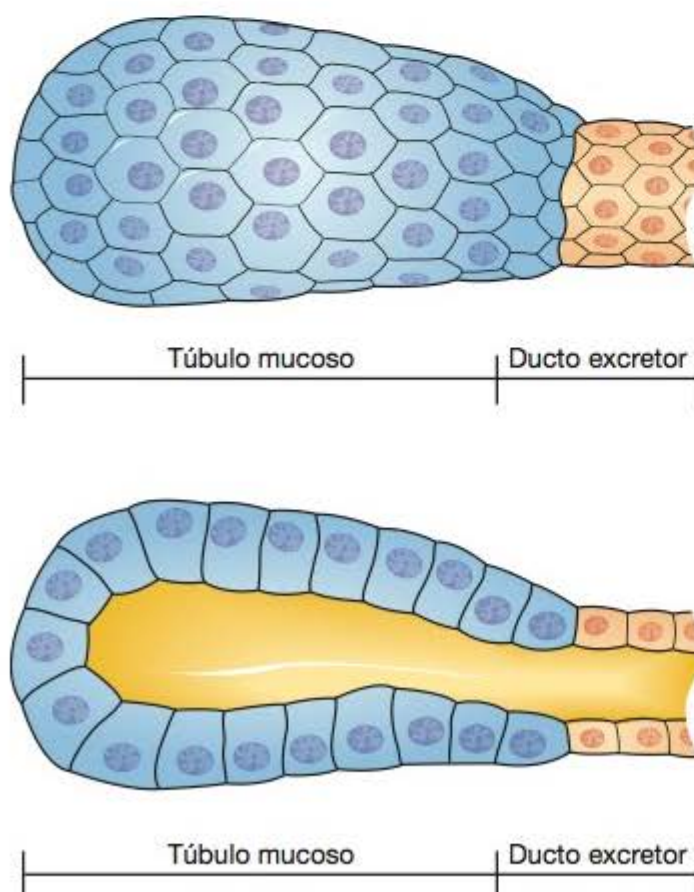



Figura 4.25 Desenho esquemático de um túbulo mucoso. A porção secretora tem forma tubular e pode ser ramificada. As células são piramidais ou prismáticas e os núcleos de cromatina condensada situados junto à superfície basal das células. O lúmen do túbulo é amplo.

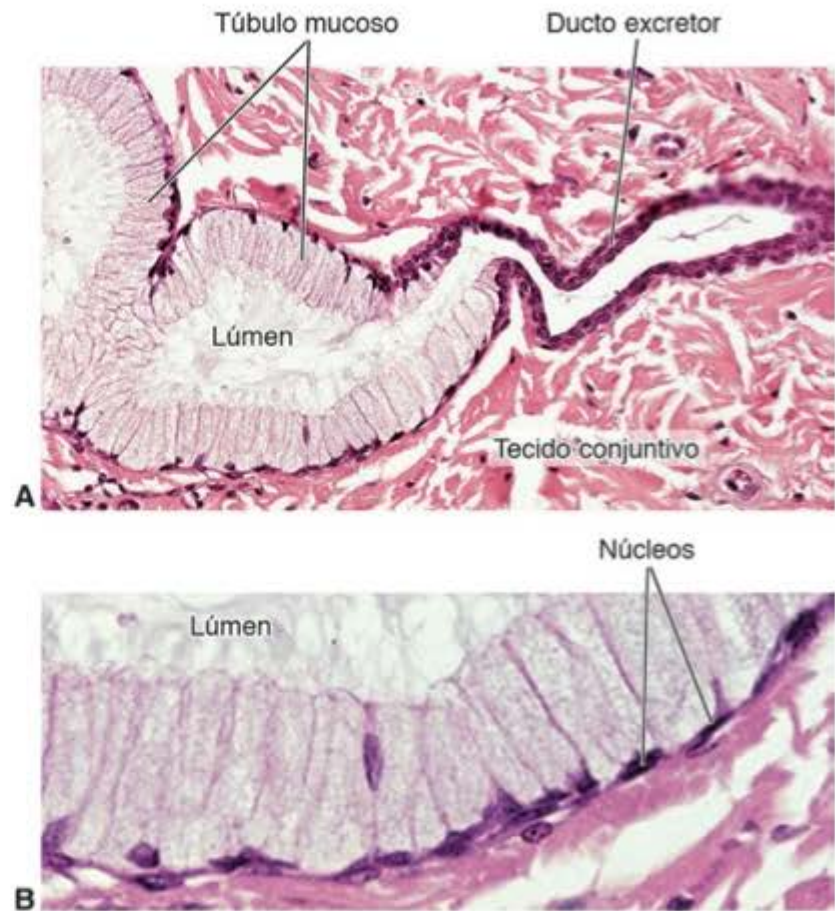



Figura 4.26 Túbulo mucoso da parede do esôfago. **A.** Em comparação com o ácino seroso, o túbulo mucoso é tubular, formado por células que se coram pouco e tem um lúmen dilatado. **B.** Em aumento maior se podem observar detalhes das células com seus núcleos de cromatina densa acolados à superfície basal das células. (HE. **A.** Médio aumento **B.** Grande aumento.)

citoplasma da porção livre da célula (**polo apical**); a esta diferente distribuição, que é constante nos vários tipos de epitélios, dá-se o nome de **polaridade** das células epiteliais. Isso significa que diferentes partes dessas células podem ter diferentes funções. A membrana plasmática das células epiteliais pode ter composição molecular diferente em seus diferentes polos.

Com raras exceções, os vasos sanguíneos não penetram nos epitélios e, portanto, todos os nutrientes das células epiteliais devem vir dos capilares sanguíneos existentes no tecido conjuntivo subjacente. Esses nutrientes se difundem pela lâmina basal e entram nas células epiteliais através da sua superfície basal e lateral (superfície basolateral), frequentemente por processos dependentes de energia. Receptores para mensageiros químicos (p. ex., hormônios, neurotransmissores) que influenciam a atividade das células epiteliais estão localizados na superfície basolateral. Em células secretoras, frequentemente há organelas de síntese na porção basal, grãos de secreção na porção apical e complexo de Golgi entre essas duas regiões. Um bom exemplo desse tipo de polaridade é o das células dos ácinos serosos. Em células epiteliais que têm intensa atividade de absorção, a membrana apical pode ter proteínas integrais de membrana que são enzimas, como dissacaridases e peptidases, que completam a digestão de moléculas a serem absorvidas. A diferença molecular entre as várias porções da membrana é provavelmente mantida por junções estreitas que impedem que proteínas integrais da membrana de uma região passem para outra região.

Inervação

A maioria dos tecidos epiteliais é ricamente inervada por terminações nervosas provenientes de plexos nervosos originários da lâmina própria. Todos conhecem a grande sensibilidade da córnea, o epitélio que cobre a superfície anterior do olho. Essa sensibilidade se deve ao grande número de fibras nervosas sensoriais que se ramificam entre células epiteliais da córnea. Além da inervação sensorial, o funcionamento de muitas células epiteliais secretoras depende de inervação que estimula ou inibe sua atividade.

Renovação das células epiteliais

A maioria dos tecidos epiteliais são estruturas dinâmicas cujas células são continuamente renovadas por atividade mitótica. A taxa de renovação é variável; pode ser rápida em tecidos como no epitélio intestinal, que é totalmente substituído a cada semana, ou lenta, como no fígado e pâncreas. Em tecidos epiteliais de revestimento estratificados e pseudoestratificados as mitoses ocorrem na camada basal do epitélio, a camada mais interna próxima à lâmina basal, onde se encontram as células-tronco desses epitélios. Nos epitélios estratificados as novas células continuamente migram para a superfície ao mesmo tempo que células superficiais descamam.

Histologia aplicada

Metaplasia

Em determinadas condições atípicas, um tipo de tecido epitelial pode transformar-se em outro. Esse processo, quando reversível, é chamado metaplasia. Os exemplos seguintes ilustram este processo:

- Em tabagistas que fumam grande quantidade de cigarros, o epitélio pseudoestratificado ciliado que reveste os brônquios pode transformar-se em epitélio estratificado pavimentoso
- Em indivíduos com deficiência crônica de vitamina A, os tecidos epiteliais existentes nos brônquios e bexiga urinária são substituídos gradualmente por epitélio estratificado pavimentoso.

A metaplasia é uma modificação benigna. Ela não se restringe a tecidos epiteliais, podendo também ocorrer no tecido conjuntivo.

Controle da atividade glandular

Normalmente, as glândulas são sensíveis tanto ao controle nervoso como ao endócrino. Um desses mecanismos, no entanto, geralmente predomina sobre o outro. A secreção no pâncreas exócrino, por exemplo, depende principalmente do estímulo dos hormônios secretina e colecistoquinina. As glândulas salivares, por outro lado, estão principalmente sob controle nervoso (Capítulo 15). O controle endócrino e nervoso das glândulas se dá pela ação de substâncias chamadas de **mensageiros químicos** para os quais as células secretoras têm receptores em suas membranas. Esses mensageiros são constituídos por hormônios ou por mediadores químicos liberados nas sinapses nervosas estabelecidas na superfície das células glandulares.

Alguns tipos característicos de células epiteliais

Células que transportam íons

Em mamíferos, a concentração do íon sódio (Na^+) no fluido extracelular é de 140 mmol/ℓ, enquanto a concentração intracelular é de 5 a 15 mmol/ℓ. Além disso, o interior das células é eletricamente negativo em relação ao ambiente extracelular. Sob essas condições, Na^+ tenderia constantemente a difundir-se de fora para dentro da célula, a favor do gradiente elétrico e de concentração.

Todas as células têm a capacidade de transportar certos íons contra uma concentração e contra um gradiente de potencial elétrico, de um local menos concentrado para um local mais concentrado. Esse processo é chamado **transporte ativo**, e requer energia para que seja efetivo. Devemos distingui-lo da **difusão passiva**, que se dá a favor de um gradiente de concentração, isto é, de um local mais concentrado para um menos concentrado, e que não requer energia ou requer muito pouca energia.

Para manter baixas concentrações intracelulares de sódio as células usam a energia armazenada no ATP para expulsar Na^+ ativamente da célula por meio de uma ATPase Na^+/K^+ que é ativada por Mg^{2+}, mecanismo chamado **bomba de sódio** (ou bomba de sódio/potássio). Algumas células epiteliais (p. ex., dos túbulos proximais e distais do rim e dos ductos estriados de glândulas salivares) usam a bomba de sódio para transferir sódio através do epitélio do ápice para a base; isto é conhecido como **transporte transcelular**.

A superfície apical das células dos túbulos proximais é permeável a Na^+, que entra livremente na célula. Para a manutenção do adequado equilíbrio elétrico e osmótico, quantidades equimolares de cloreto e água acompanham os íons Na^+ quando eles entram na célula. A superfície basal dessas células é muito pregueada (Figura 4.27) e, ao microscópio eletrônico, observam-se muitas invaginações da membrana plasmática. Além disso, há complexas interdigitações entre prolongamentos basais de células adjacentes. Entre as invaginações há muitas mitocôndrias que fornecem a energia (ATP) para a extrusão ativa de Na^+ da base da célula para o meio extracelular. Cloreto e água acompanham passivamente o sódio. Desse modo, sódio é devolvido à circulação e, no caso dos túbulos renais, não é perdido em grande quantidade através da urina.

Junções estreitas têm um papel importante no processo de transporte. Em razão de sua relativa impermeabilidade a íons, água e moléculas grandes, elas impedem o retorno, pelo espaço entre as paredes laterais das células, de grande parte dos materiais transportados pelo epitélio. Caso contrário, muita energia seria desperdiçada.

O transporte de íons e o consequente fluxo de fluidos podem acontecer em direções opostas (apical → basal, basal → apical) em diferentes tecidos epiteliais. No intestino, nos túbulos proximais do rim, nos ductos estriados das glândulas salivares e na vesícula biliar, a direção do fluxo é do ápice da célula para sua região basal. O fluxo tem direção oposta em outros epitélios, como no plexo corioide

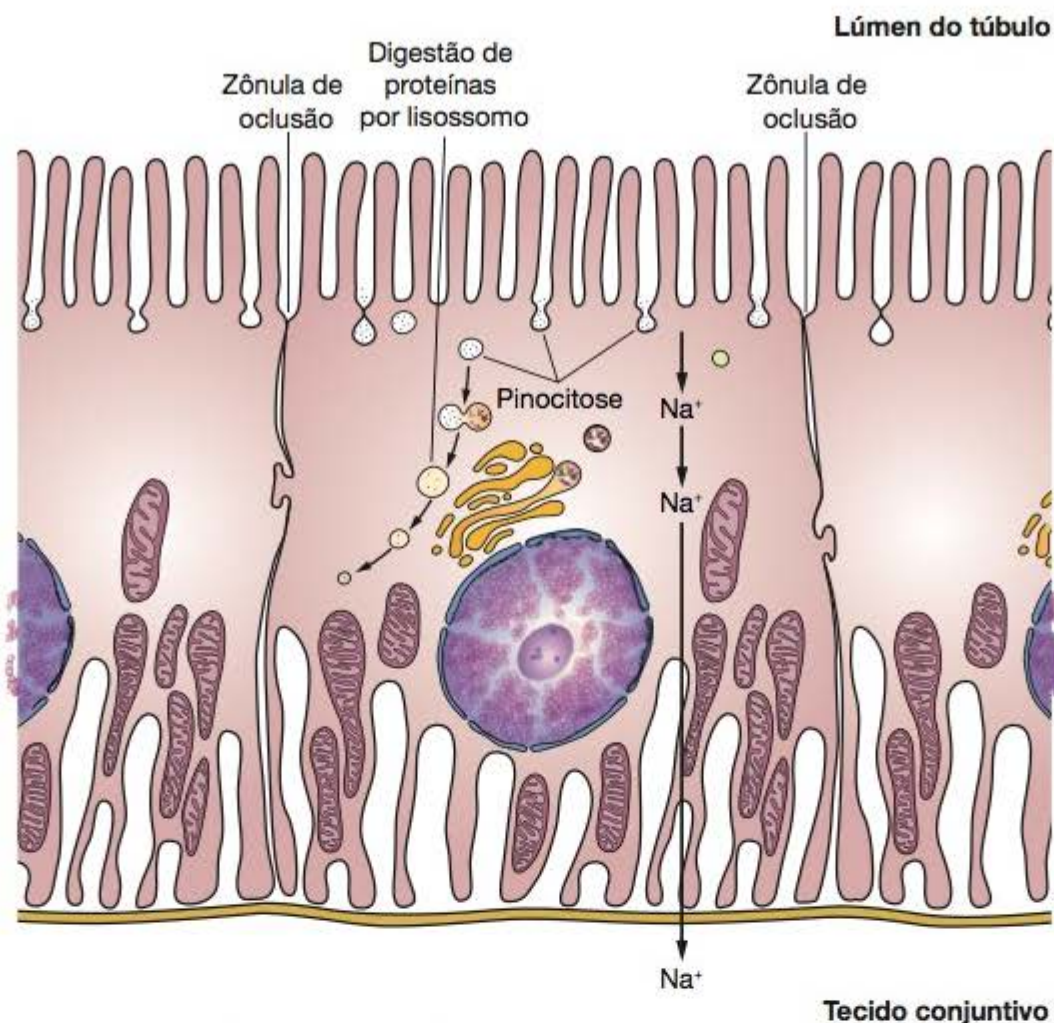



Figura 4.27 Desenho esquemático da ultraestrutura de uma célula de um túbulo contorcido proximal do rim. A porção basal da célula contém muitas mitocôndrias alongadas. Esta é uma disposição típica de células transportadoras de íons. Íons sódio difundem-se passivamente pela membrana apical das células epiteliais renais. Esses íons são depois transportados ativamente para fora das células por uma ATPase Na^+/K^+ encontrada nas membranas basolaterais das células. Energia para esta bomba de sódio é provida pelas mitocôndrias. Proteína absorvida do lúmen do túbulo por pinocitose é digerida por lisossomos.

e no corpo ciliar do globo ocular. Em ambos os casos as junções estreitas vedam as porções apicais dos espaços intercelulares das células e estabelecem compartimentos nos tecidos e órgãos (Figura 4.28).

Células que transportam por pinocitose

Na maioria das células do corpo, moléculas existentes no meio extracelular são interiorizadas para o citoplasma por vesículas de pinocitose que se formam no plasmalema (Figura 4.29). Essa atividade ocorre de maneira intensa nos epitélios simples pavimentosos que revestem os capilares sanguíneos e linfáticos (chamados **endotélios**) (ver também Figura 4.28) ou que revestem as cavidades de corpo (**mesotélios**). Excetuando-se abundantes vesículas de pinocitose encontradas na sua superfície e citoplasma, essas células têm poucas organelas. Evidências experimentais indicam que essas células usam vesículas para transportar moléculas entre uma cavidade e o tecido conjuntivo em que se apoiam e que este transporte pode fluir através das células em ambas as direções.

Células serosas

As células acinosas do pâncreas e das glândulas salivares parótidas são exemplos de células serosas. Essas células geralmente se organizam em forma de ácinos serosos (Figuras 4.23 e 4.24). As células serosas são poliédricas ou piramidais, têm núcleos arredondados e polaridade bem definida. A região basal dessas células exibe intensa basofilia que resulta do grande acúmulo neste local de retículo endoplasmático granuloso sob a forma de conjuntos paralelos de cisternas associadas a abundantes polirribossomos (Figuras 4.30 e 4.31). Na região supranuclear há um complexo de Golgi bem desenvolvido e muitas vesículas arredondadas, envolvidas por membrana e com conteúdo rico em proteínas, chamadas **vesículas** ou **grânulos de secreção**. Em células que produzem enzimas digestivas (p. ex., células acinosas de pâncreas) essas vesículas são chamadas **grânulos de zimogênio** (Figuras 4.30 e 4.31). À microscopia de luz é possível observar o acúmulo de grânulos de zimogênio no citoplasma apical dessas células (Figura 4.24B). Das cisternas do complexo de Golgi brotam grandes **grânulos de secreção imaturos**, também chamados grânulos de condensação, envolvidos por membrana (Figura 4.32). À medida que a água é retirada dos grânulos, eles se tornam mais densos, transformando-se nos **grânulos de secreção maduros**, que são armazenados no citoplasma apical até que a célula seja estimulada a secretar.

Quando as células liberam seus produtos de secreção, a membrana dos grânulos de secreção funde-se com a membrana plasmática e o conteúdo do grânulo é colocado para fora da célula por um processo chamado **exocitose**. O movimento de grânulos de secreção, bem como de outras

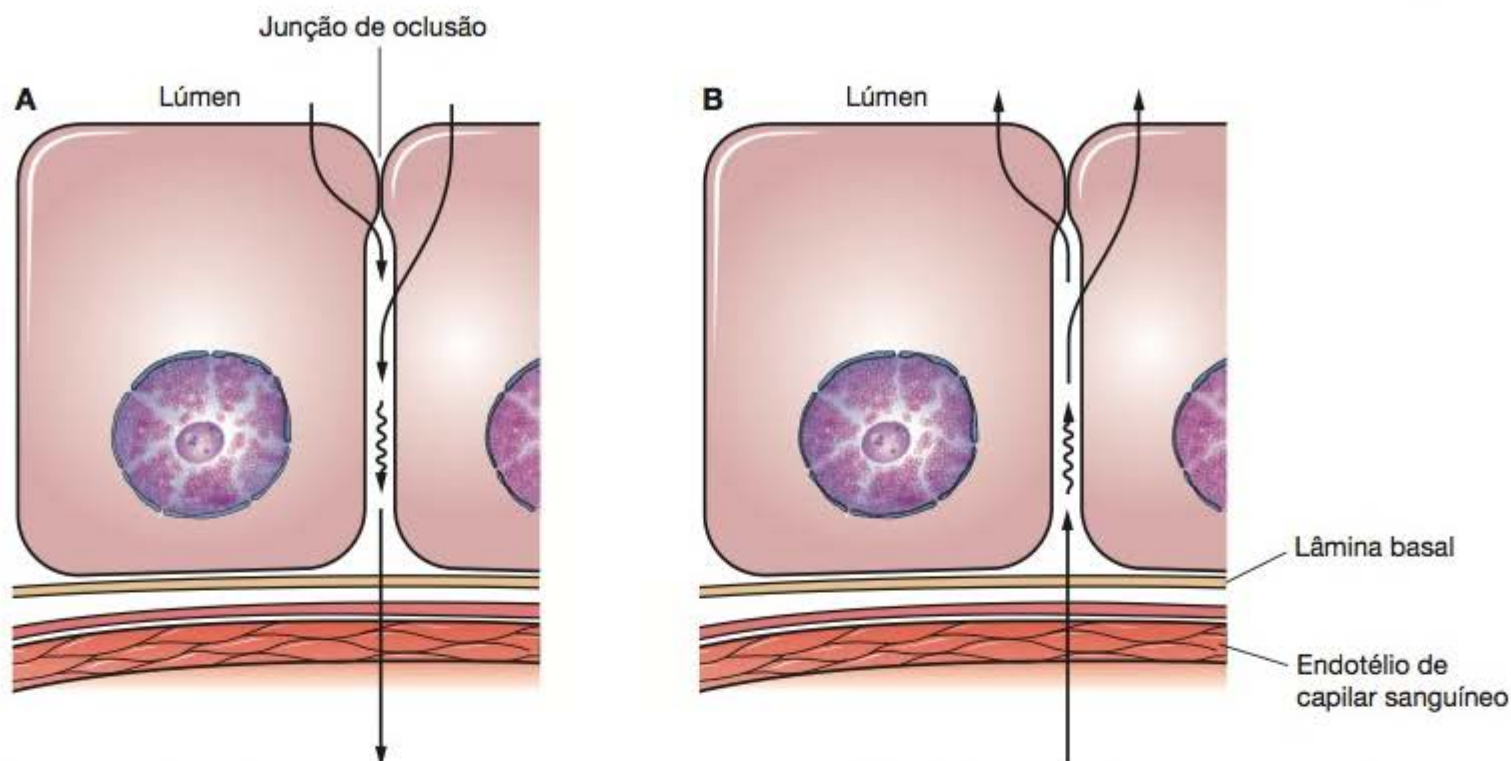



Figura 4.28 Transporte de íons e de fluido pode ocorrer em diferentes direções, dependendo do tecido. **A.** A direção do transporte é do lúmen para o vaso sanguíneo, como na vesícula biliar e no intestino. Esse processo é chamado de absorção. **B.** O transporte pode ser feito na direção oposta, como no plexo corioide, corpo ciliar e glândulas sudoríparas. Esse processo é chamado de secreção. As junções de oclusão são necessárias para manter a compartimentalização e o controle da distribuição de íons. Transporte por pinocitose ocorre com muita intensidade nas células endoteliais dos capilares que irrigam essas células.

estruturas citoplasmáticas, está sob influência de proteínas motoras e proteínas do citoesqueleto, ambas contidas no citosol.

Células secretoras de muco

Há vários tipos de células secretoras de muco no organismo. Anteriormente já foram mencionadas as células caliciformes (Figuras 1.18, 4.8 e 4.10) e as células dos túbulos mucosos (Figura 4.26). A célula secretora de muco mais bem estudada é a célula caliciforme dos intestinos.

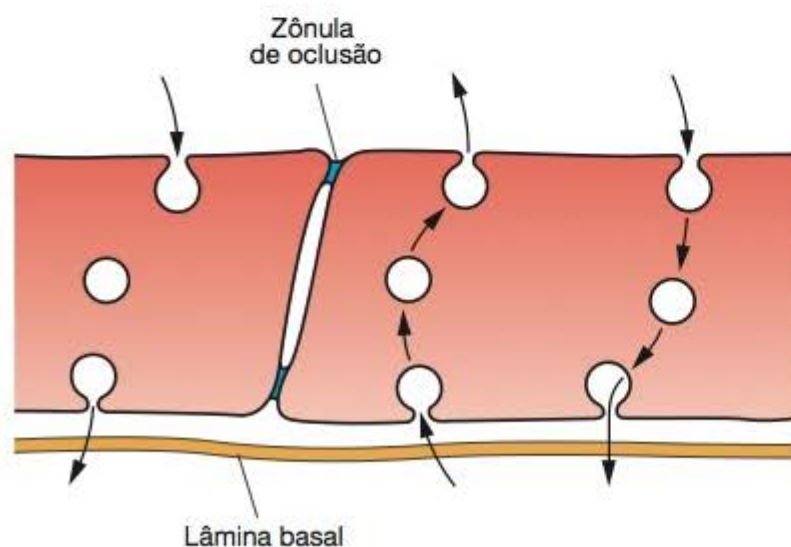



Figura 4.29 Transporte por pinocitose é realizado de maneira mais intensa por células de epitélios simples pavimentosos, endotélios ou mesotélios. Pequenas reentrâncias da superfície celular contendo líquido e moléculas se desprendem da membrana e constituem vesículas que são transportadas por motores celulares (geralmente representados por filamentos de actina e/ou microtúbulos). Essas vesículas se fundem com a membrana do lado oposto e descarregam seu conteúdo neste local.

Esta célula contém numerosos grânulos de grande dimensão, que se coram fracamente e que contêm **muco**, o qual, por sua vez, é constituído por glicoproteínas intensamente hidrofílicas.

Os grânulos de secreção preenchem a região apical da célula e o núcleo fica normalmente situado na região basal, a qual é rica em retículo endoplasmático granuloso (Figura 4.33). O complexo de Golgi, localizado logo acima do núcleo, é muito desenvolvido, indicativo de seu importante papel nesta célula. Dados obtidos por autorradiografia indicam que as proteínas são sintetizadas na base da célula onde está a maior parte do retículo endoplasmático. Monossacarídios são acrescentados às proteínas por enzimas – **glicosiltransferases** – contidas no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi. Quando a secreção é liberada pela célula, ela se torna altamente hidratada e forma o muco, um gel viscoso, elástico e lubrificante.

As células caliciformes são encontradas nos intestinos e no revestimento de grande parte da árvore respiratória. Outros tipos de células produtoras de muco são encontradas no esôfago, no estômago, em glândulas salivares, no trato respiratório e no trato genital. Essas células mucosas mostram grande variabilidade nas suas características morfológicas e na natureza química das suas secreções. A estrutura das células secretoras de muco das glândulas salivares, por exemplo, é diferente das caliciformes e frequentemente estão associadas no mesmo ácino a células secretoras serosas (Figura 4.22).

Sistema neuroendócrino difuso

Estudos realizados inicialmente no sistema digestivo revelaram um grande número de células endócrinas isoladas, entremeadas nas células epiteliais de revestimento

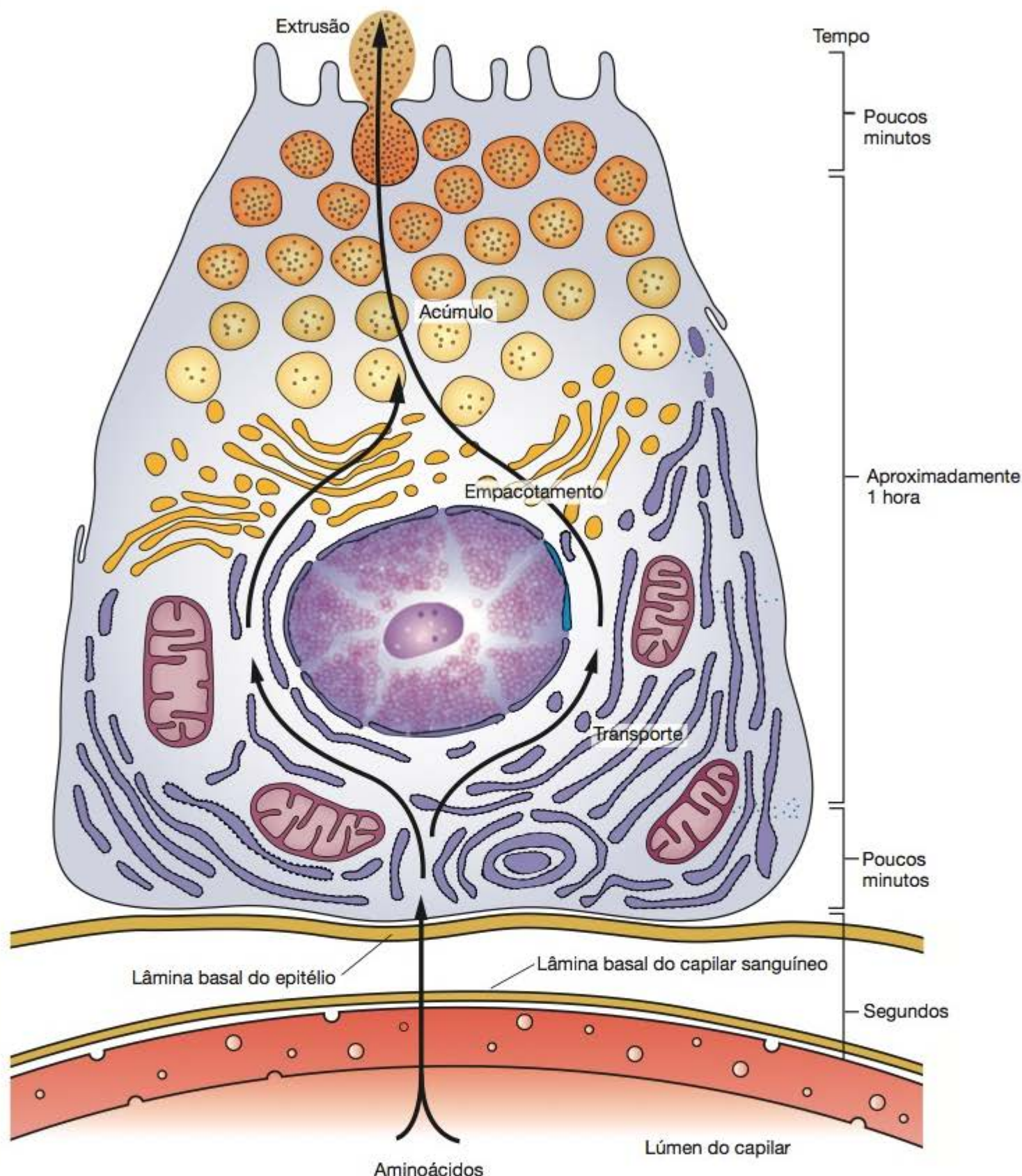



Figura 4.30 Esquema de uma célula serosa de um ácino pancreático e alguns de seus processos de síntese e secreção. Note sua polaridade bastante evidente: retículo endoplasmático granuloso é abundante no polo basal da célula; o complexo de Golgi e os grânulos de zimogênio estão na região apical. *À direita* está uma escala que indica o tempo aproximado de cada uma das etapas da secreção.

ou secretoras. O citoplasma das células endócrinas contém hormônios polipeptídicos ou aminas biogênicas, tais como epinefrina, norepinefrina ou 5-hidroxitriptamina (serotonina). Em alguns casos, mais que um desses compostos são encontrados na mesma célula. Muitas, mas não todas essas células, podem captar precursores de aminas do meio extracelular e promover descarboxilação de aminoácidos. A essas características se deve a sigla APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*), pela qual elas são conhecidas. Uma vez que algumas dessas células podem ser visualizadas por meio de sais de prata, elas também são chamadas de células argentafins ou argirófilas.

Estudos mais recentes mostraram que nem todas as células desse sistema concentram aminas, e, por isso, a designação APUD está sendo substituída por **sistema neuroendócrino difuso** (DNES – *diffuse neuroendocrine system*). Essas células se originam da crista neural, um componente do sistema nervoso embrionário, e a melhor maneira de localizá-las e identificá-las é pela utilização de imunocitoquímica ou de técnicas citoquímicas específicas para aminas. As células do sistema que secretam polipeptídios, quando observadas ao microscópio eletrônico, geralmente mostram grânulos bem distintos, densos, medindo aproximadamente 100 a 400 nm de diâmetro.

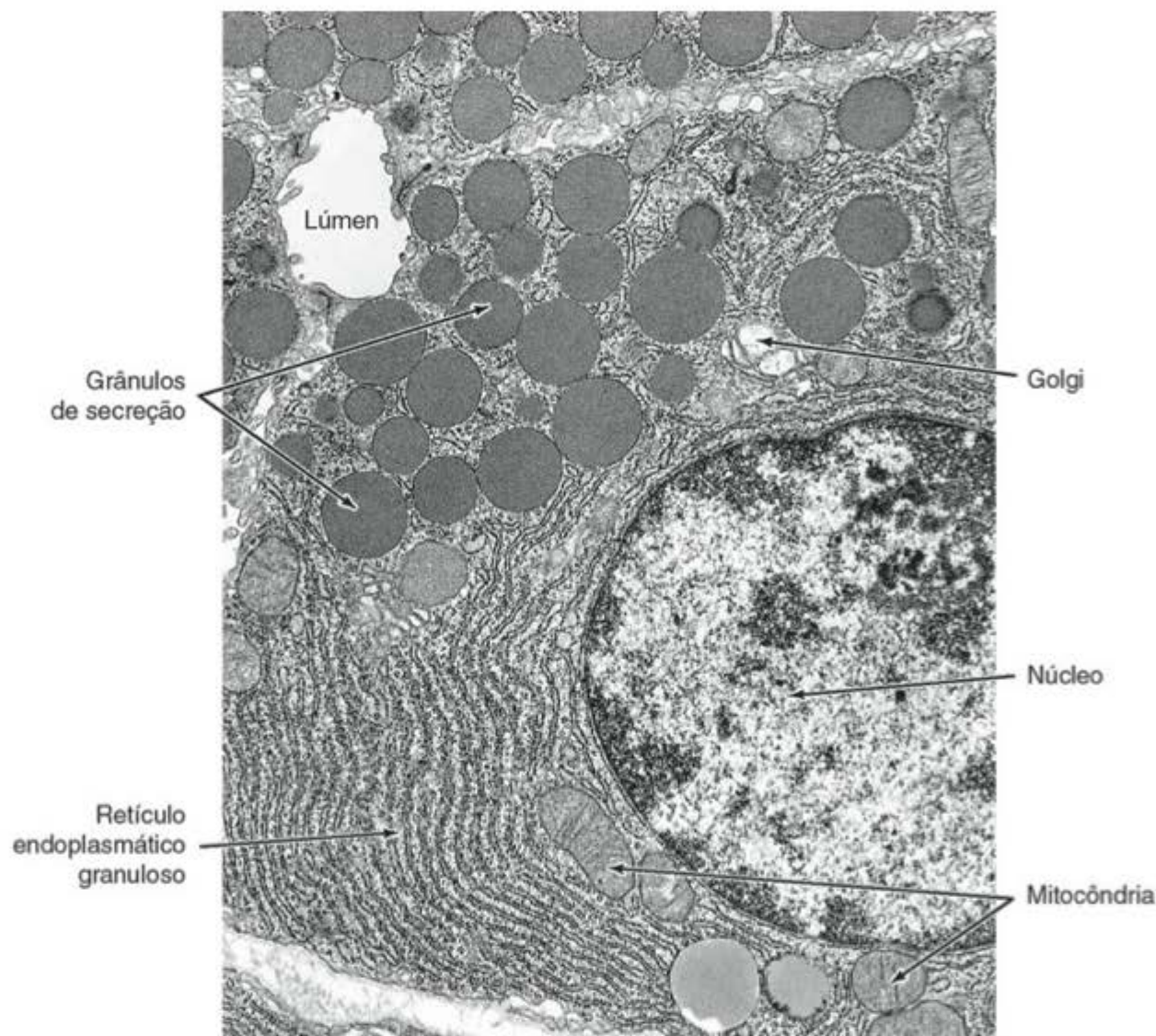



Figura 4.31 Esta elétron-micrografia de uma célula acinosa do pâncreas mostra algumas de suas principais organelas. (13.000×. Cortesia de K.R. Porter.)

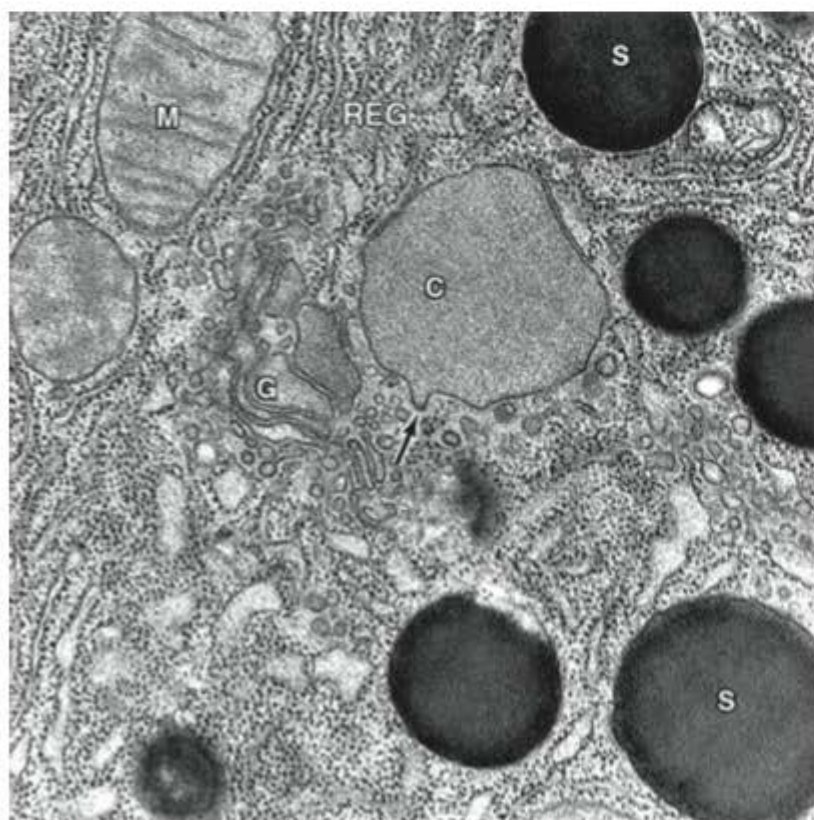



Figura 4.32 Esta elétron-micrografia de uma célula acinosa do pâncreas mostra um vacúolo de condensação (C) que parece estar recebendo secreção por meio da fusão de uma pequena vesícula (*seta*) originada do complexo de Golgi (G). M, mitocôndria; REG, retículo endoplasmático granuloso; S, grânulo de secreção maduro condensado (grânulo de zimogênio). (40.000×.)

Histologia aplicada

Apudomas são tumores benignos ou malignos derivados de células secretoras de polipeptídios. Os sintomas clínicos resultam da hipersecreção do mensageiro químico pela célula tumoral. O diagnóstico é, em geral, confirmado pela realização de imunocitoquímica em cortes de biopsias do tumor. São mais comuns nos intestinos, região em que há normalmente grande população de células APUD.

Células mioepiteliais

Várias glândulas exócrinas (p. ex., sudoríparas, lacrimais, salivares, mamárias) contêm células mioepiteliais fusiformes ou de forma estrelada (Figura 4.34). Essas células abraçam as unidades secretoras da glândula como um polvo abraçaria um pedregulho arredondado. Ao longo dos ductos elas se organizam longitudinalmente. As células mioepiteliais se localizam entre a lâmina basal e o polo basal das células secretoras ou das células dos ductos. Elas são conectadas umas às outras e às células epiteliais por junções comunicantes e desmossomos. O citoplasma contém numerosos filamentos de actina, assim como miosina. As células mioepiteliais também contêm filamentos intermediários da família da queratina, o que confirma a sua origem epitelial.

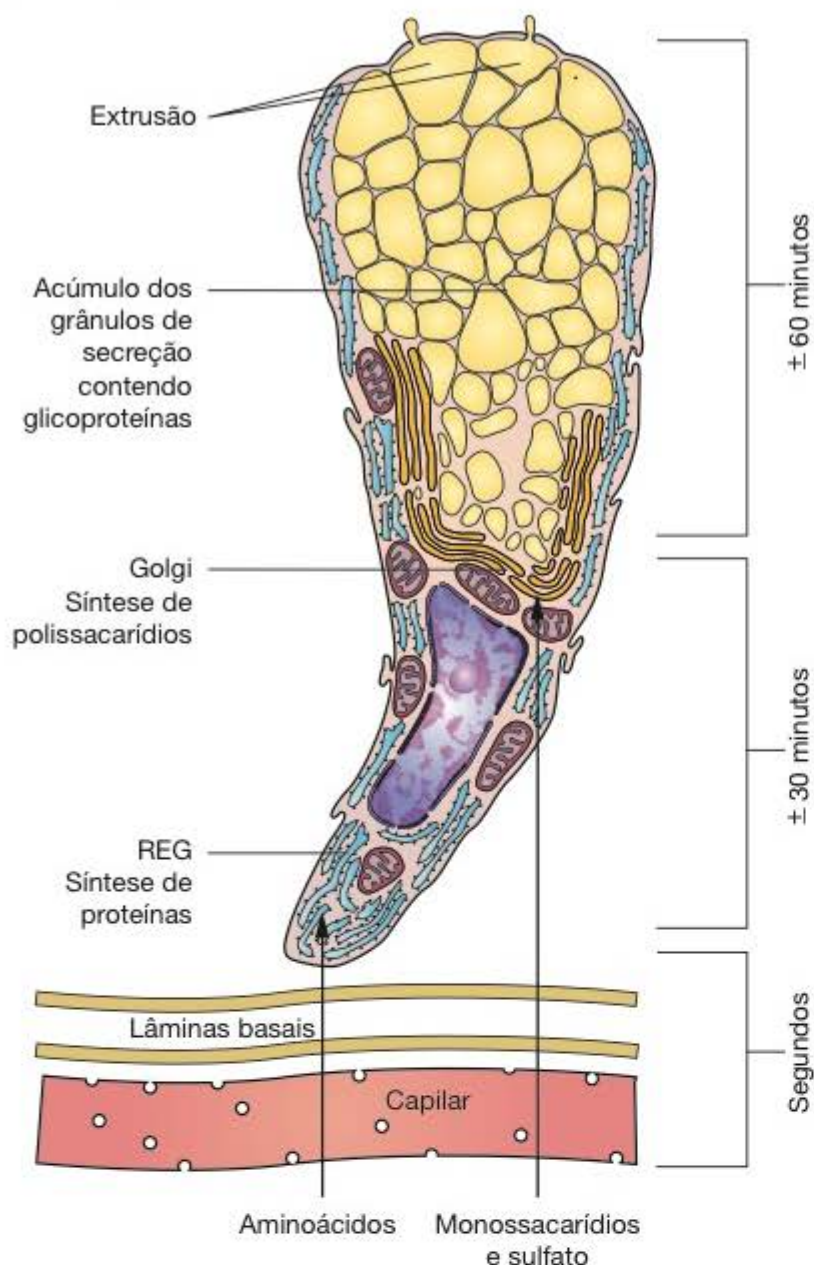



Figura 4.33 Esquema de uma célula caliciforme secretora de muco, pertencente ao revestimento intestinal. A base da célula é mais estreita que o ápice e contém mitocôndrias e retículo endoplasmático granuloso (REG). A porção proteica da glicoproteína é sintetizada no retículo endoplasmático. Um complexo de Golgi muito desenvolvido é encontrado na região supranuclear. (Adaptada segundo Gordon e reproduzida, com autorização, de Ham AW: *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

A função das células mioepiteliais é contrair-se em volta da porção secretora ou condutora da glândula e assim ajudar a impelir os produtos de secreção para o exterior.

▪ Células secretoras de esteroides

Células que secretam esteroides são encontradas em vários órgãos do corpo (p. ex., testículos, ovários, adrenais). São células endócrinas especializadas em sintetizar e secretar esteroides com atividade hormonal e têm as seguintes características:

- São células acidófilas poliédricas ou arredondadas, com um núcleo central e citoplasma que frequentemente, mas nem sempre, contém muitas gotículas de lipídios (Figura 4.35)
- O citoplasma das células secretoras de esteroides tem abundante retículo endoplasmático liso formado por túbulos anastomosados. Essa organela contém as enzimas necessárias para sintetizar colesterol a partir de acetato e de outros substratos e também para transformar a pregnenolona produzida nas mitocôndrias em andrógenos, estrógenos e progestágenos
- As mitocôndrias esféricas ou alongadas dessas células normalmente contêm cristas tubulares, em lugar das cristas em forma de prateleiras comumente encontradas nas mitocôndrias de outras células. Além de ser o local principal de produção de energia para as funções celulares, esta organela têm não só as enzimas necessárias para clivar a cadeia lateral do colesterol e produzir

Figura 4.34 Elétron-micrografia de uma secção de glândula salivar que mostra células secretoras e uma célula mioepitelial envolvendo as células secretoras. A contração da célula mioepitelial comprime o ácino e ajuda a expulsar os produtos de secreção.

Histologia aplicada

Tumores derivados de células epiteliais

Tumores benignos e malignos podem originar-se da maioria dos tipos de células epiteliais. Carcinoma é um tumor maligno de origem epitelial (a denominação sarcoma é reservada para tumores originados do tecido conjuntivo). Os tumores malignos derivados de tecidos epiteliais glandulares são normalmente denominados adenocarcinomas; estes são os tumores mais comuns em adultos. Em crianças de até 10 anos, a maioria dos tumores se desenvolve (em ordem decrescente) de órgãos hematopoéticos, tecido nervoso, tecidos conjuntivos e tecidos epiteliais. Esta proporção muda gradualmente, e, após os 45 anos, a maioria dos tumores é de origem epitelial.

Carcinomas constituídos de células diferenciadas refletem até certo ponto características morfológicas e comportamentos das células das quais se originaram (p. ex., produção de queratinas, muco e hormônios). Frequentemente, é difícil diagnosticar carcinomas indiferenciados por análise morfológica. Considerando que esses carcinomas geralmente contêm queratinas, a detecção dessas substâncias por imunocitoquímica costuma ajudar na determinação do diagnóstico e do tratamento desses tumores.

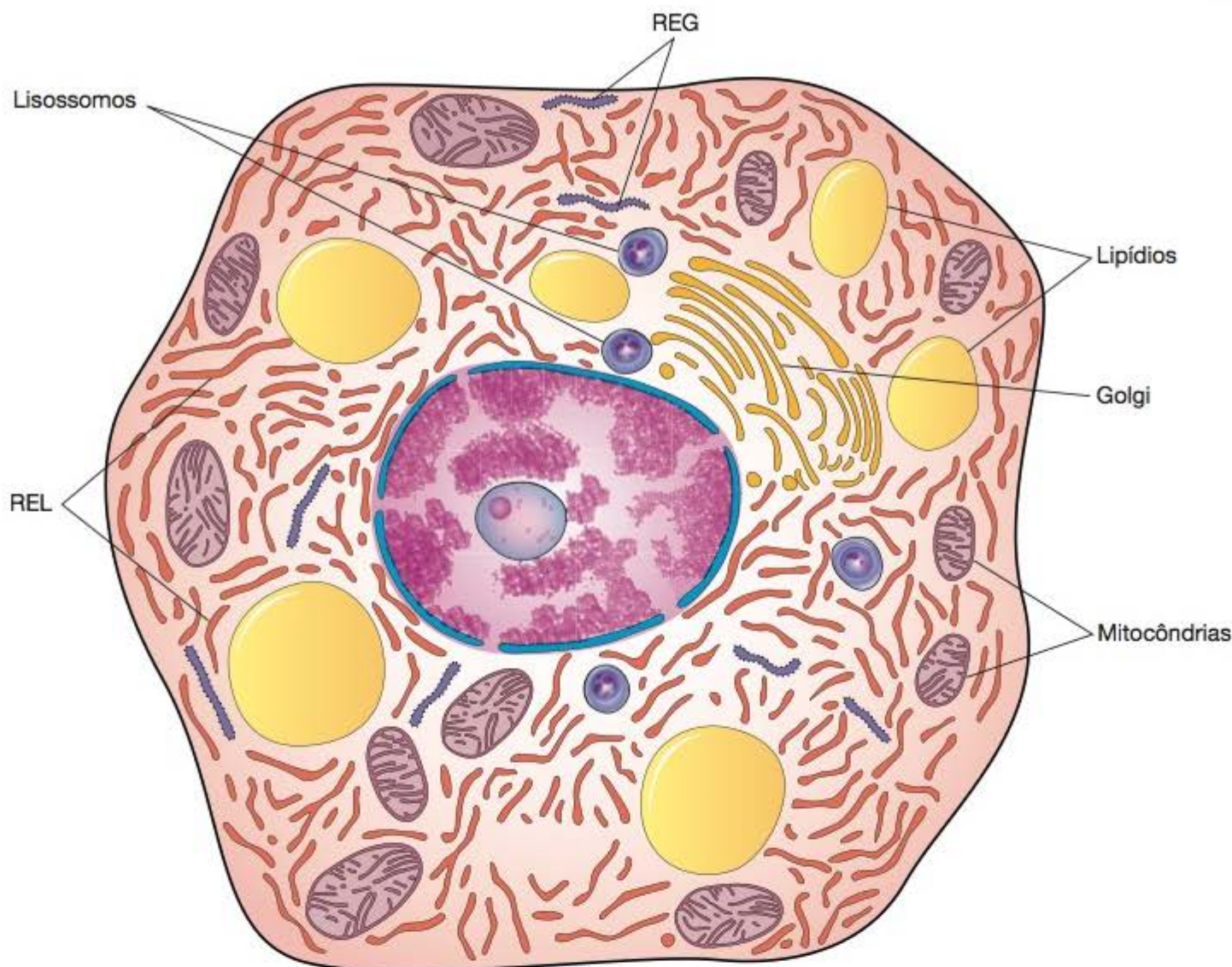
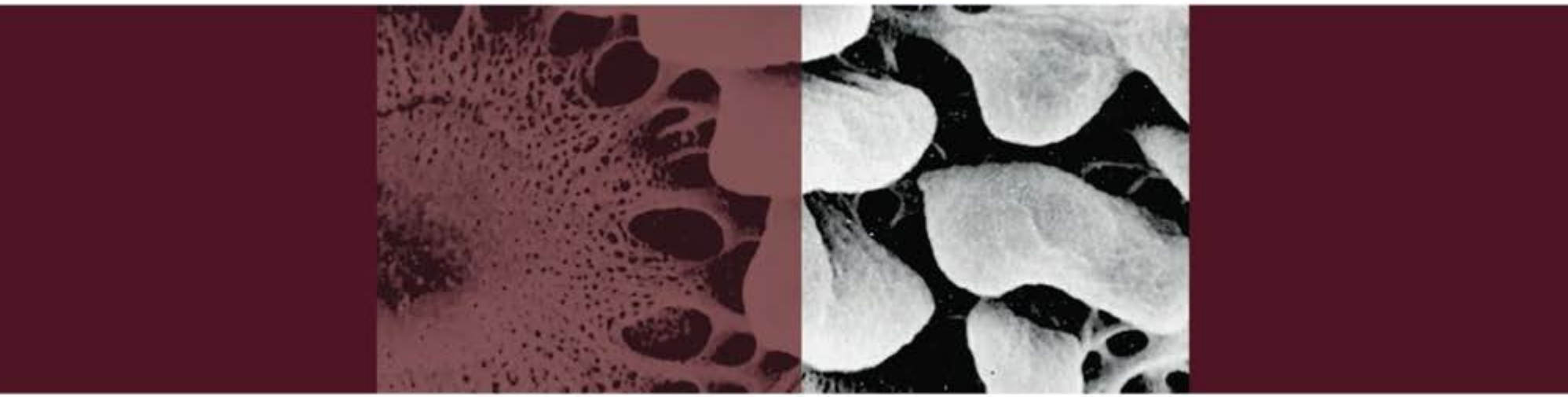



Figura 4.35 Esquema da ultraestrutura de uma célula secretora de esteroides. Note a abundância do retículo endoplasmático liso (REL), gotículas de lipídios, complexo de Golgi e lisossomos. As cristas das numerosas mitocôndrias são principalmente tubulares. Essas organelas não só produzem a energia necessária para a atividade da célula, como também estão envolvidas na síntese de hormônios esteroides. Esta célula contém ainda pequena quantidade de retículo endoplasmático granuloso (REG).

pregnenolona, mas também para participar das reações subsequentes que resultam na produção de hormônios esteroides. O processo de síntese de esteroides resulta, portanto, da colaboração íntima entre o retículo endoplasmático liso e as mitocôndrias.

▸ Bibliografia

Balda MS, Matter K: Transmembrane proteins of tight junctions. *Cell & Developmental Biology* 2000;**11**:281.

Bertram JS: Cellular communications via gap junctions. *Sci & Med* 2000; 7(2):18.

Darnell J *et al.*: *Molecular Cell Biology,* 2nd ed. Scientific American Books, 1990.

Farquhar MG, Palade GE: Junctional complexes in various epithelia. *J Cell Biol* 1963;**17**:375.

Fawcett D: *The Cell,* 2nd ed. Saunders, 1981.

Hall PF: Cellular organization for steroidogenesis. *Int Rev Cytol* 1984;**86**:53.

Hertzberg EL *et al.*: Gap junctional communication. *Annu Rev Physiol* 1981;**43**:479.

Hull BE, Staehelin LA: The terminal web: a reevaluation of its structure and function. *J Cell Biol* 1979;**81**:67.

Jamieson JD, Palade GE: Intracellular transport of secretory protein in the pancreatic exocrine cell. 4. Metabolic requirements. *J Cell Biol* 1968;**39**:589.

Kefalides NA: *Biology and Chemistry of Basement Membranes.* Academic Press, 1978.

Krstić RV: *Illustrated Encyclopedia of Human Histology.* Springer-Verlag, 1984.

Mooseker MS: Organization, chemistry, and assembly of the cytoskeletal apparatus of the intestinal brush border. *Annu Rev Cell Biol* 1985;**1**:209.

Simons K, Fuller SD: Cell surface polarity in epithelia. *Annu Rev Cell Biol* 1985;1:243.

Staehelin LA, Hull BE: Junctions between living cells. *Sci Am* 1978; **238**:41.

5 Tecido Conjuntivo

▶ Introdução

Os tecidos conjuntivos são responsáveis pelo estabelecimento e pela manutenção da forma do corpo. Este papel mecânico é determinado por um conjunto de moléculas (**matriz extracelular**) que conecta as células e os órgãos, dando, desta maneira, suporte ao corpo.

Diferentemente dos demais tipos de tecidos (epitelial, muscular e nervoso), que são formados principalmente por

▶ Células do tecido conjuntivo

Os tecidos conjuntivos apresentam diversos tipos de células com diferentes origens e funções sumarizadas na Figura 5.1 e na Tabela 5.1. Algumas células desse tecido, como os **fibroblastos**, originam-se localmente a partir de uma célula mesenquimal indiferenciada, e permanecem toda sua vida no tecido conjuntivo; outras células, tais como os **mastócitos**, **macrófagos** e **plasmócitos**, originam-se de

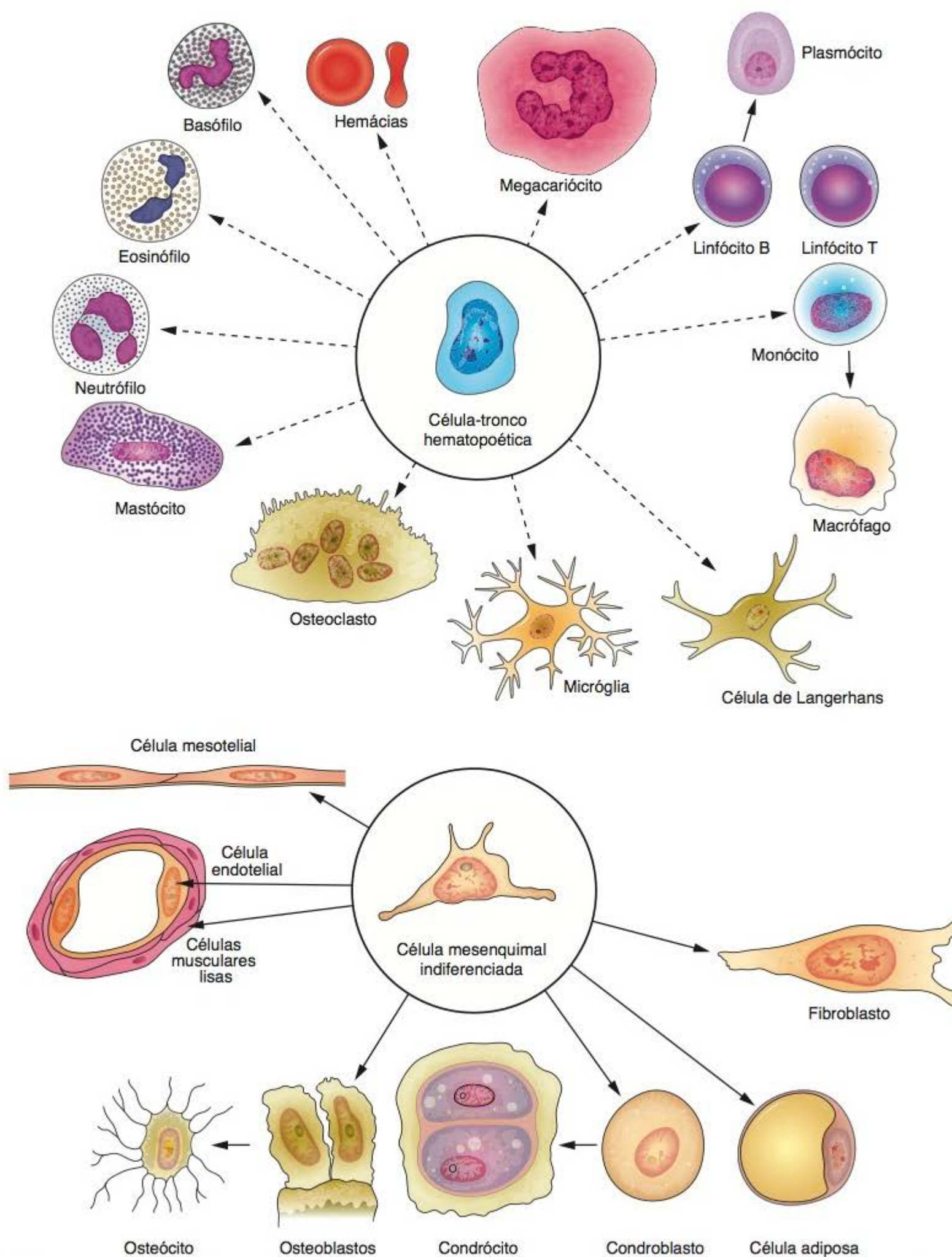



Figura 5.1 Representação simplificada das linhagens de células do tecido conjuntivo derivadas de uma célula mesenquimal embrionária multipotente. As *setas interrompidas* indicam que há um tipo intermediário de célula entre os exemplos ilustrados. Observe que o esquema não representa a proporção real do tamanho das células: por exemplo, adipócitos, megacariócitos e osteoclastos são células significantemente maiores do que as demais células ilustradas no esquema.

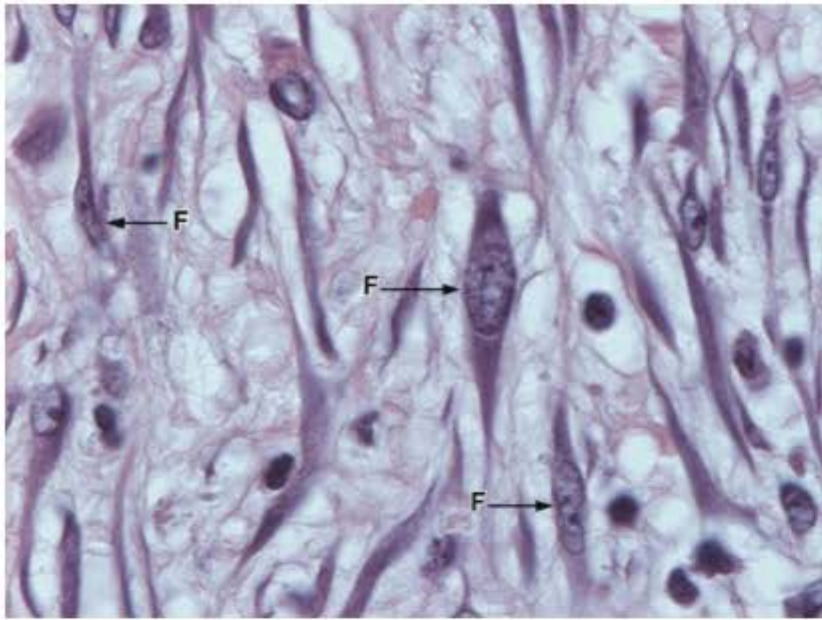



Figura 5.2 Corte histológico de tecido conjuntivo frouxo que mostra vários fibroblastos (F) ativos com núcleo grande, nucléolo evidente e citoplasma abundante e basófilo (ver também Figura 5.4). Observe os inúmeros prolongamentos citoplasmáticos dos fibroblastos (*setas*) que se destacam entre as fibrilas finas de colágeno. (Coloração: hematoxilina-eosina. Médio aumento. Imagem de T.M.T. Zorn.)

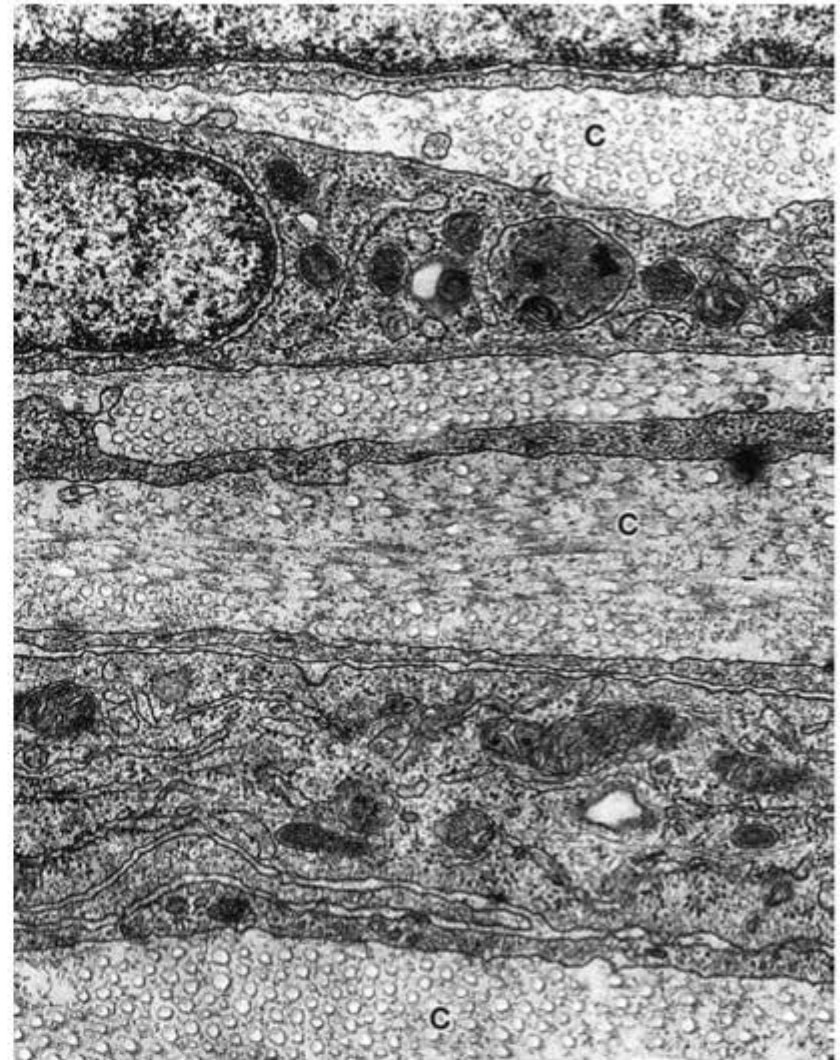



Figura 5.4 A micrografia eletrônica mostra porções de fibroblastos alongados do tecido conjuntivo denso. Abundância em mitocôndrias, retículo endoplasmático granuloso e vesículas distinguem essas células dos fibrócitos. Estratos múltiplos de fibrilas de colágeno (c) são arranjados entre os fibroblastos. (Médio aumento.)

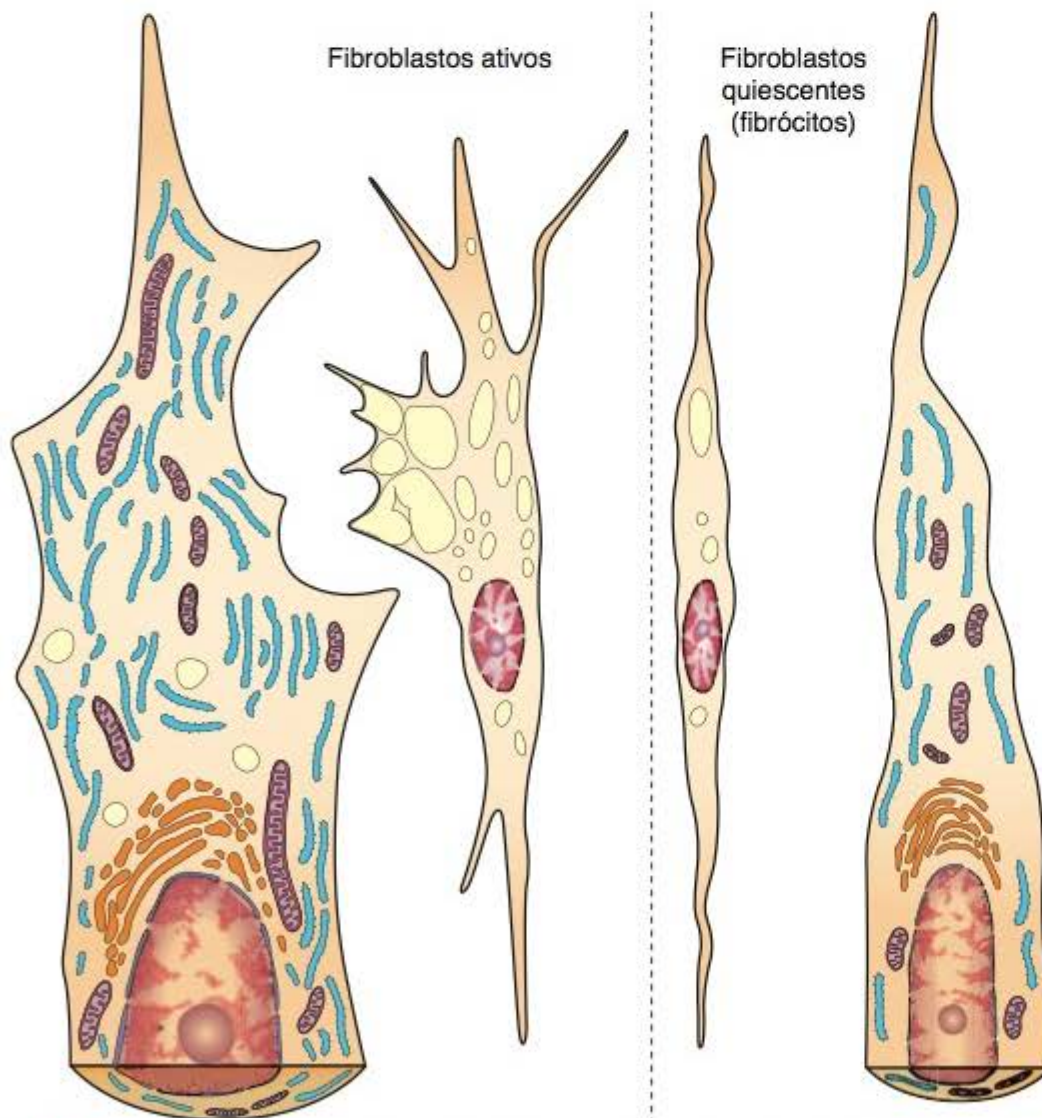



Figura 5.3 Desenho esquemático de fibroblastos ativos (*esquerda*) e fibroblastos quiescentes (*direita*) que mostra a estrutura (microscopia de luz) e a ultraestrutura (microscopia eletrônica) dessas células. Os fibroblastos (células que estão ativamente envolvidas na síntese de macromoléculas) são células maiores e com maior quantidade de prolongamentos citoplasmáticos do que os fibrócitos. Os fibroblastos também contêm retículo endoplasmático granuloso e complexo de Golgi mais bem desenvolvidos e maior quantidade de mitocôndrias e gotículas de lipídios do que os fibrócitos (fibroblastos quiescentes).

Apresentam poucos prolongamentos citoplasmáticos, e o núcleo é menor, mais escuro e mais alongado do que o dos fibroblastos. Seu citoplasma tem pouca quantidade de retículo endoplasmático granuloso.

Os fibroblastos raramente se dividem em pessoas adultas, exceto quando o organismo requer fibroblastos adicionais.

Histologia aplicada

A capacidade de regeneração dos tecidos conjuntivos é claramente observada quando os tecidos são destruídos por lesões inflamatórias ou traumáticas. Nesses casos, os espaços deixados pela lesão em tecidos cujas células não são capazes de se regenerar (p. ex., músculo cardíaco) são preenchidos por uma cicatriz de tecido conjuntivo. A cicatrização de incisões cirúrgicas depende da capacidade de o tecido conjuntivo se regenerar. A principal célula envolvida na cicatrização é o fibroblasto.

Quando estimulados adequadamente, como durante a cicatrização, os fibrócitos revertem para o estado de fibroblastos, e sua capacidade de síntese é reativada. Durante o processo de reparação de feridas, observam-se células conhecidas como miofibroblastos. Essas células reúnem a maioria das características dos fibroblastos, mas contêm maior quantidade de filamentos de actina e de miosina (proteínas do citoesqueleto) e se comportam como células musculares lisas. Sua atividade contrátil é responsável pelo fechamento das feridas após as lesões, processo conhecido como contração da ferida.

Figura 5.5 Corte histológico de pâncreas de um rato injetado com o corante vital azul tripan. Observe que dois macrófagos (*setas*) situados ao redor de um ducto pancreático (DP) fagocitaram e acumularam o corante em grânulos citoplasmáticos (fagossomos). (Coloração: hematoxilina-heosina. Grande aumento. Imagem de TMT Zorn.)

Macrófagos e sistema fagocitário mononuclear

Os macrófagos foram descobertos e inicialmente caracterizados graças à sua capacidade de fagocitose. Os macrófagos têm características morfológicas muito variáveis que dependem de seu estado de atividade funcional e do tecido que habitam.

Quando corantes vitais como o azul tripan ou tinta nanquim são injetados em animais, os macrófagos fagocitam e acumulam o corante em grânulos ou vacúolos citoplasmáticos visíveis ao microscópio de luz (Figura 5.5).

Ao microscópio eletrônico os macrófagos são caracterizados por apresentarem uma superfície irregular com protrusões e reentrâncias que caracterizam sua grande atividade de pinocitose e fagocitose. Geralmente, contêm um complexo de Golgi bem desenvolvido, muitos lisossomos e um retículo endoplasmático granuloso proeminente (Figuras 5.6 e 5.7).

Os macrófagos derivam de células precursoras da medula óssea que se dividem, produzindo os **monócitos**,

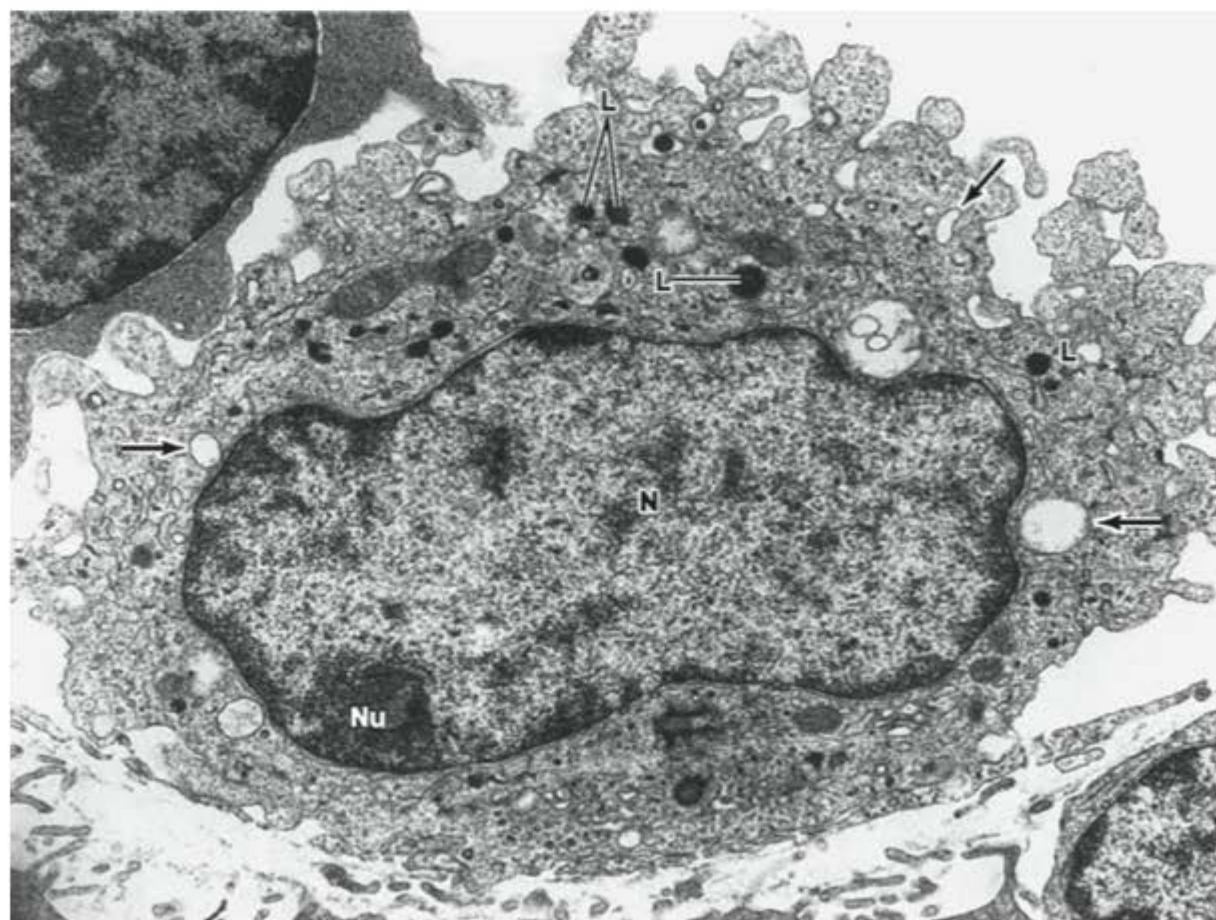



Figura 5.6 Micrografia eletrônica de um macrófago. Observe lisossomos secundários (L), núcleo (N) e nucléolo (Nu). As *setas* indicam vacúolos de fagocitose.

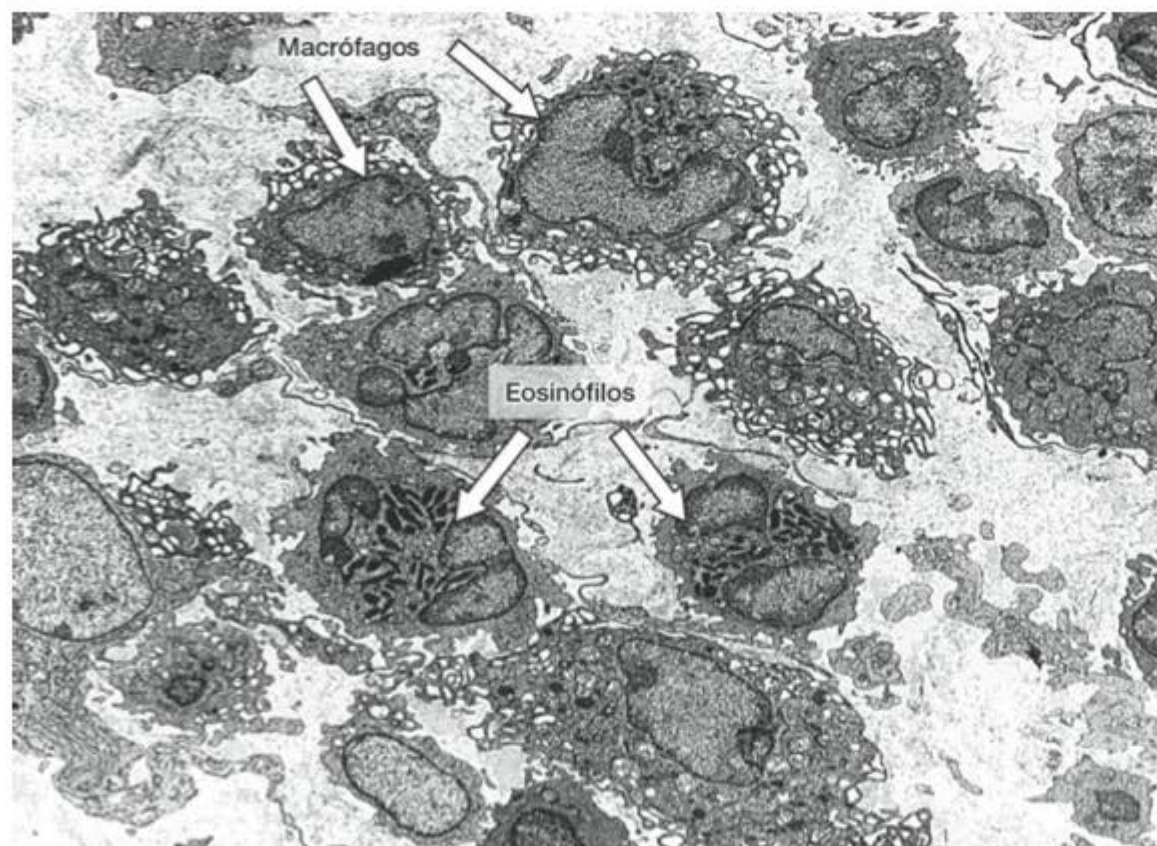



Figura 5.7 Micrografia eletrônica de vários macrófagos e dois eosinófilos em uma região adjacente a um tumor ilustra a participação de macrófagos na reação dos tecidos à invasão pelo tumor.

os quais circulam no sangue. Em uma segunda etapa, os monócitos cruzam as paredes de vênulas pericíticas e capilares (ver Capítulo 11), e penetram o tecido conjuntivo, no qual amadurecem e adquirem as características morfológicas e funcionais de **macrófagos**. Dessa maneira, monócitos e macrófagos são a mesma célula em diferentes estágios de maturação. Os macrófagos dos tecidos podem proliferar localmente, produzindo novas células.

Os macrófagos estão distribuídos na maioria dos órgãos e constituem o **sistema fagocitário mononuclear** (Tabela 5.2). São células de vida longa e podem sobreviver por meses nos tecidos. Em algumas regiões, os macrófagos recebem nomes especiais, por exemplo, células de Kupffer no fígado, micróglia no sistema nervoso central, células de Langerhans na pele, e osteoclastos no tecido ósseo. O processo de transformação de monócito-macrófago resulta em aumento no tamanho da célula e em aumento na síntese de proteína. Durante o processo, aumentam o complexo de Golgi, bem como o número de lisossomos, microtúbulos e microfilamentos.

Histologia aplicada

Os macrófagos atuam como elementos de defesa. Eles fagocitam restos celulares, fragmentos de fibras da matriz extracelular, células neoplásicas (cancerosas), bactérias e elementos inertes que penetram o organismo. Os macrófagos também são células secretoras capazes de produzir uma impressionante variedade de substâncias que participam nas funções de defesa e reparo dos tecidos.

Quando estimulados adequadamente, os macrófagos podem aumentar de tamanho e se arranjar em grupos, formando células epitelioides (por se assemelharem levemente a células epiteliais), ou ainda várias células podem fundir-se para formar células gigantes de corpo estranho. Esses dois tipos especiais de células são vistos apenas em condições patológicas (Figura 5.8).

Os macrófagos têm papel importante na remoção de restos celulares e componentes extracelulares alterados formados durante os processos de involução fisiológica. Por exemplo, durante a gestação o útero aumenta de tamanho e sua parede se torna espessa. Imediatamente após o parto, este órgão sofre involução durante a qual o excesso de tecido é destruído pela ação de macrófagos.

Tabela 5.2 • Distribuição e principais funções das células do sistema fagocitário monuclear.

Tipo celular	Localização	Principal função
Monócito	Sangue	Precursor dos macrófagos
Macrófago	Tecido conjuntivo, órgãos linfoides	Fagocitose de substâncias estranhas e bactérias; processador e apresentador de antígenos; secreção de citocinas e fatores quimiotáticos que participam da inflamação
Célula de Kupffer	Fígado	Igual aos macrófagos
Micróglia	Sistema nervoso central e periférico	Igual aos macrófagos
Célula de Langerhans	Pele	Processamento e apresentação de antígeno
Célula dendrítica	Linfonodo	Processamento e apresentação de antígeno
Osteoclasto	Osso (fusão de vários macrófagos)	Digestão do osso
Célula gigante multinucleada	Tecido conjuntivo (fusão de vários macrófagos)	Segregação e digestão de corpos estranhos

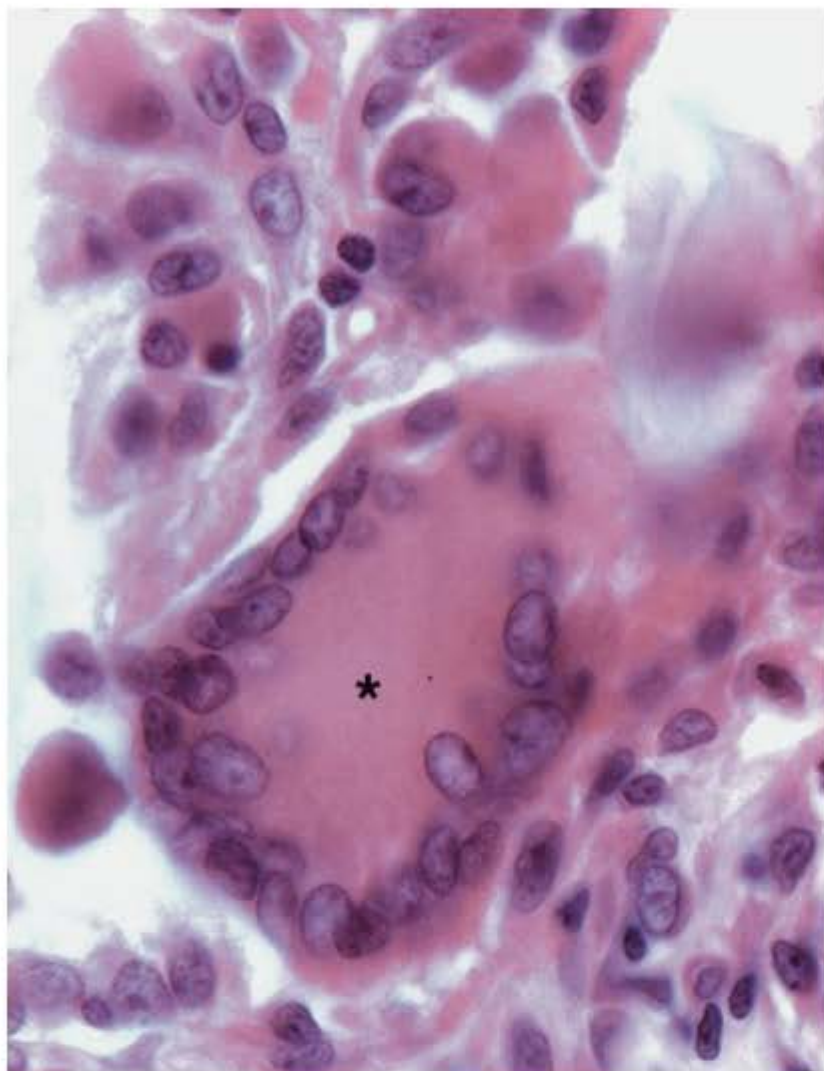



Figura 5.8 Corte histológico de pele de rato que mostra uma célula gigante (*) formada pela fusão de vários macrófagos. (Coloração: hematoxilina-heosina. Médio aumento. Imagem de T.M.T. Zorn.)

Para saber mais

Papel dos macrófagos na resposta imunológica

Os macrófagos participam nos processos de defesa imunológica (resistência mediada por células) contra infecção por bactérias, protozoários, fungos e metazoários (p. ex., parasitoses por vermes), na defesa imunológica a tumores, na produção extra-hepática de bile, metabolismo de gordura e ferro e na destruição de hemácias envelhecidas.

Quando estimulados (por injeção de substâncias estranhas ou por infecções), os macrófagos passam por modificações morfológicas e metabólicas, sendo chamados de macrófagos ativados. Essas células adquirem novas características, ativando seu metabolismo e aumentando sua capacidade de matar, fagocitar e digerir partículas estranhas por meio da ativação de suas enzimas lisossômicas.

Os macrófagos participam ainda dos processos de digestão parcial e da apresentação de antígenos (ver Capítulo 14). Um exemplo típico de células processadoras de antígeno é o macrófago encontrado na epiderme da pele, chamado célula de Langerhans (ver Capítulo 18). Embora os macrófagos sejam as principais células apresentadoras de antígenos, outras células, tais como fibroblastos, endotélio, astrócitos e células epiteliais da tireoide, quando submetidas a situações especiais, também podem desempenhar esse tipo de função.

Mastócitos

Os mastócitos são amplamente distribuídos pelo corpo, porém são particularmente abundantes na derme e nos tratos digestivo e respiratório.

O mastócito maduro é uma célula globosa, grande e com citoplasma repleto de grânulos que se coram intensamente. O núcleo é pequeno, esférico e central e de difícil observação por estar frequentemente encoberto pelos grânulos citoplasmáticos.

A principal função dos mastócitos é estocar mediadores químicos da resposta inflamatória (como a histamina, que promove aumento da permeabilidade vascular, e os glicosaminoglicanos sulfatados, como a heparina) em seus grânulos secretores. Os mastócitos também colaboram com as reações imunes e têm um papel fundamental na inflamação, nas reações alérgicas e nas infestações parasitárias.

Os grânulos dos mastócitos são metacromáticos devido à alta concentração de radicais ácidos presentes nos glicosaminoglicanos (heparina ou sulfato de condroitina) (Figura 5.9). **Metacromasia** é a propriedade que certas moléculas têm de mudar a cor de alguns corantes básicos (p. ex., azul de toluidina). Neste caso, a estrutura contendo

Para saber mais

Componentes dos grânulos dos mastócitos

Os grânulos dos mastócitos também contêm mastocitoproteases neutras e o fator quimiotático dos eosinófilos na anafilaxia, mais conhecido pela sigla ECF-A (*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*). Os mastócitos secretam também alguns leucotrienos (C4, D4, E4) ou SRS-A (*slow reacting substance of anaphylaxis*) que promovem lentas contrações do músculo liso. Essas substâncias, porém, não existem pré-formadas na célula. Elas são sintetizadas a partir dos fosfolipídios da membrana plasmática e imediatamente liberadas para o meio extracelular quando o mastócito recebe sinais apropriados, como, por exemplo, por meio da interação com fibroblastos. As moléculas produzidas pelos mastócitos atuam como secreções do tipo parácrino (que agem localmente).

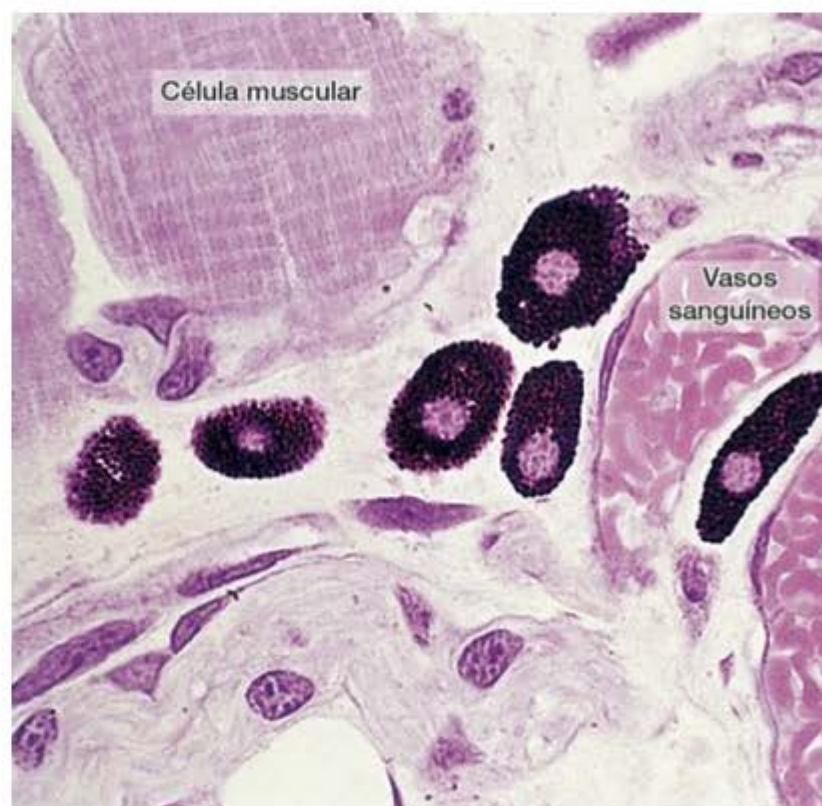



Figura 5.9 Corte histológico de língua de rato. Observe vários mastócitos no tecido conjuntivo que envolve as células musculares e vasos sanguíneos. (Coloração: pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

a molécula metacromática se cora com uma cor diferente (púrpura-vermelho) da do corante utilizado (azul).

Embora sejam morfologicamente semelhantes, existem no tecido conjuntivo pelo menos duas populações de mastócitos. Um tipo é denominado **mastócito do tecido conjuntivo**, encontrado na pele e na cavidade peritoneal, e cujos grânulos contêm uma substância anticoagulante, a heparina. O segundo tipo é denominado **mastócito da mucosa**, é encontrado na mucosa intestinal e nos pulmões, e seus grânulos contêm sulfato de condroitina em vez de heparina.

Os mastócitos se originam de células precursoras hematopoéticas (produtoras de sangue) situadas na medula óssea. Esses mastócitos imaturos circulam no sangue, cruzam a parede de vênulas e capilares e penetram os tecidos, onde vão proliferar e se diferenciar. Embora sejam, em muitos aspectos, semelhantes aos leucócitos basófilos, os mastócitos se originam de uma célula-tronco diferente.

A superfície dos mastócitos contém receptores específicos para imunoglobulina E (IgE), produzida pelos plasmócitos. A maior parte das moléculas de IgE fixa-se na superfície dos mastócitos e dos granulócitos basófilos; muito pouco permanece no plasma.

Histologia aplicada

A liberação de mediadores químicos armazenados nos mastócitos promove reações alérgicas denominadas reações de hipersensibilidade imediata, porque ocorrem em poucos minutos após a penetração do antígeno em indivíduos previamente sensibilizados pelo mesmo antígeno. Há muitos exemplos de reações de hipersensibilidade imediata, porém o choque anafilático é o exemplo mais drástico, sendo potencialmente uma ocorrência fatal.

O processo de anafilaxia consiste na seguinte sequência de eventos: a primeira exposição ao antígeno (alergênio), tal como veneno de abelha, resulta na produção de IgE, uma classe de imunoglobulina (anticorpo), pelos plasmócitos. A IgE liga-se avidamente à superfície dos mastócitos. A segunda exposição ao mesmo antígeno resulta na ligação do antígeno à IgE que está presa à superfície do mastócito. Este evento dispara a secreção de grânulos dos mastócitos liberando histamina, leucotrienos, ECF-A e heparina (Figura 5.10). A degranulação dos mastócitos também ocorre por ação de moléculas do complemento que participam nas reações imunes citadas no Capítulo 14.

A histamina causa contração do músculo liso (principalmente dos bronquíolos), além de dilatação e aumento de permeabilidade, principalmente em vênulas pós-capilares. Após a liberação para o espaço extracelular, a histamina é imediatamente inativada por histaminases produzidas por eosinófilos atraídos para o local por ação do ECF-A. Embora a heparina tenha ação anticoagulante, em humanos, durante o choque anafilático, não há alteração na formação do coágulo.

Plasmócitos

Os plasmócitos são células grandes e ovoides que contêm um citoplasma basófilo que reflete sua riqueza em retículo endoplasmático granuloso (Figuras 5.11 a 5.14). O complexo de Golgi e os centríolos se localizam em uma região próxima do núcleo, a qual aparece pouco corada nas preparações histológicas rotineiras.

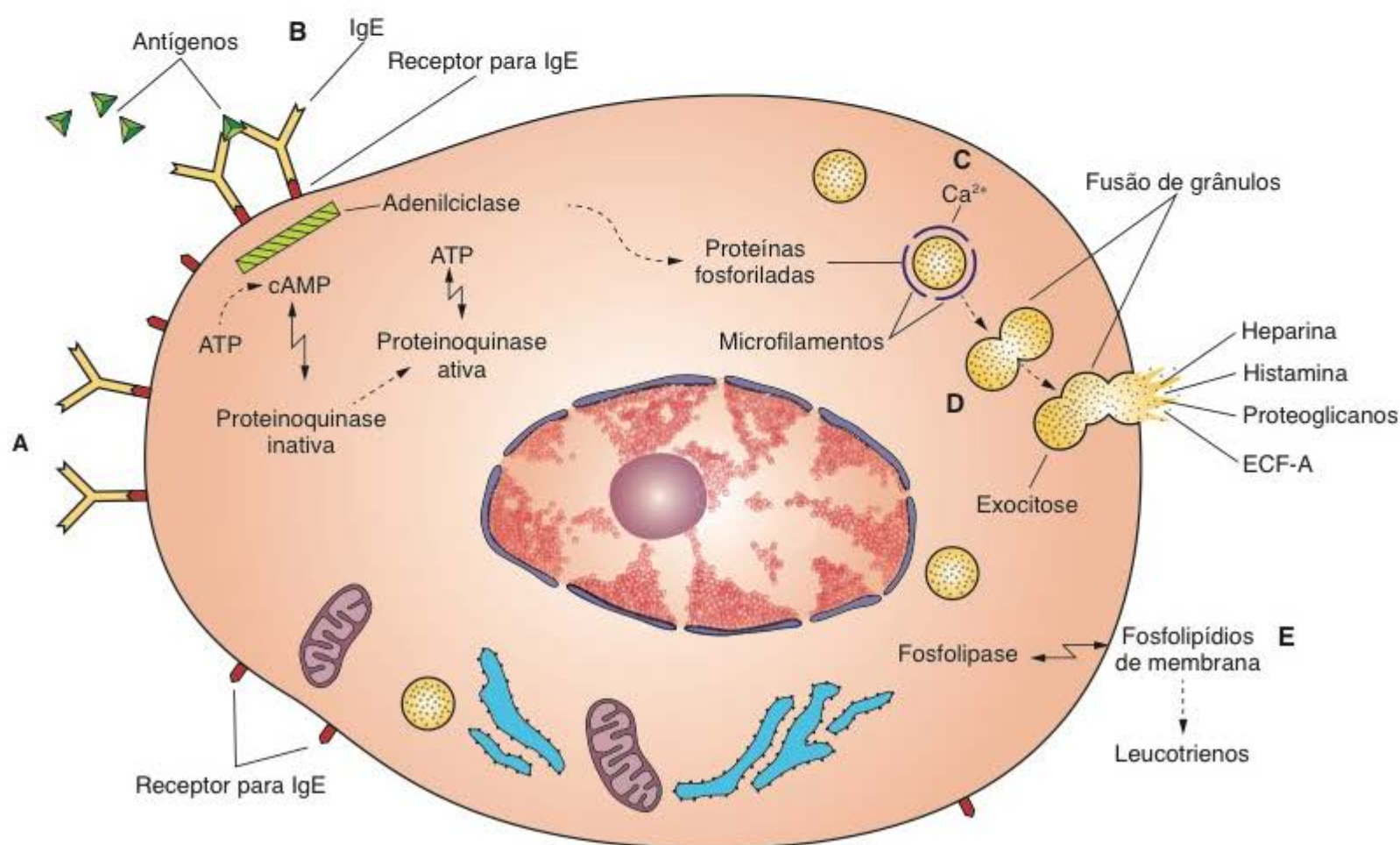



Figura 5.10 Mecanismo de secreção pelos mastócitos. **A.** Moléculas de IgE ligam-se a receptores de superfície celular. **B.** Após a segunda exposição ao antígeno (p. ex., veneno de abelha), as moléculas de IgE presas aos receptores ligam-se ao antígeno. Esta ligação ativa a adenilciclase e resulta na fosforilação de certas proteínas. **C.** Ao mesmo tempo, há uma entrada de Ca^{2+} na célula. **D.** Este evento promove a fusão de grânulos citoplasmáticos específicos e a exocitose de seu conteúdo. **E.** Além disso, fosfolipases atuam nos fosfolipídios da membrana produzindo leucotrienos. O processo de extrusão não lesa a célula, a qual permanece viável e sintetiza novos grânulos. ECF-A (*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*).

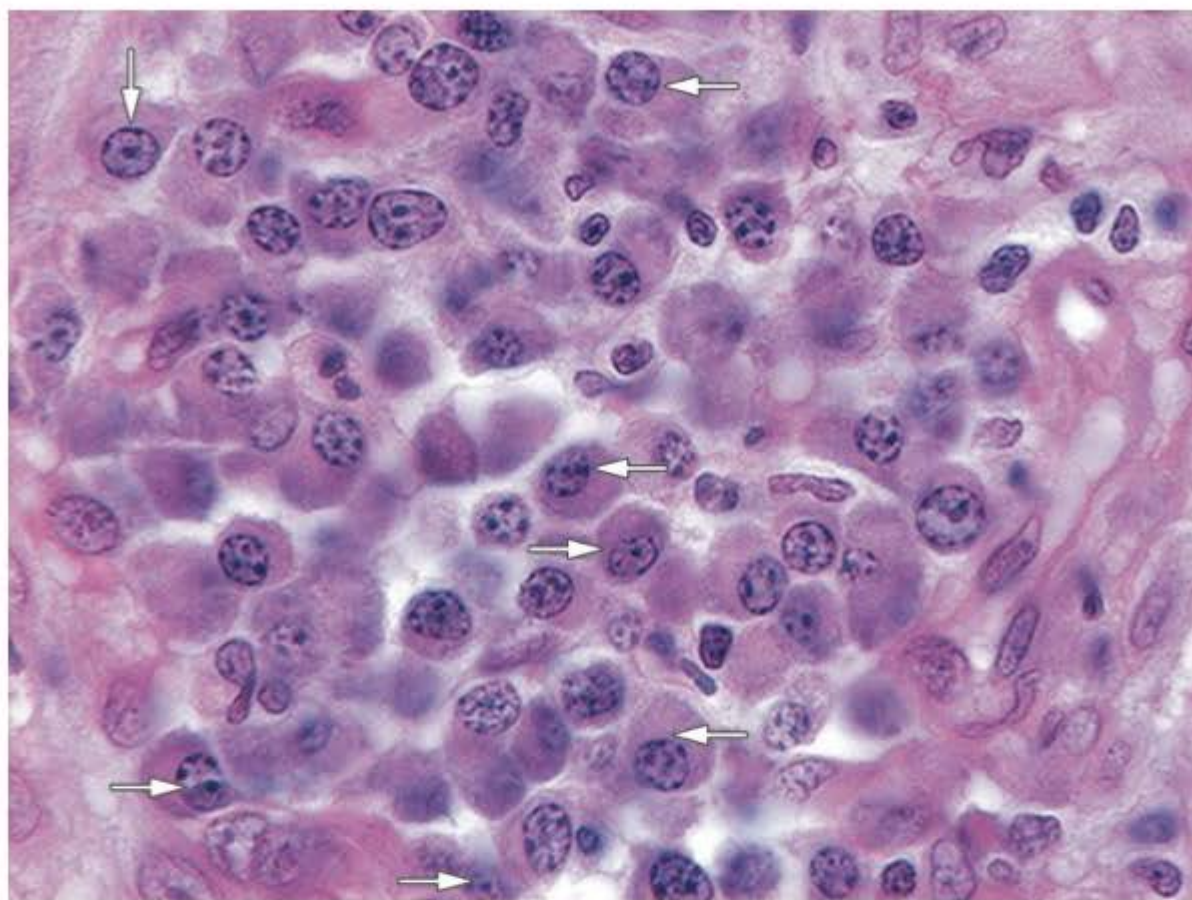



Figura 5.11 Processo inflamatório crônico que mostra um conjunto de plasmócitos (*setas*) caracterizados por seu tamanho, abundante citoplasma basófilo refletindo a riqueza de seu retículo endoplasmático granuloso responsável pela síntese e glicosilação inicial dos anticorpos. O complexo de Golgi é desenvolvido e é o local onde ocorre a glicosilação terminal dos anticorpos (glicoproteínas). Os plasmócitos produzem anticorpos que participam de modo importante nas reações imunes. (Coloração: hematoxiilina-eosina. Médio aumento. Imagem de T.M.T. Zorn.)

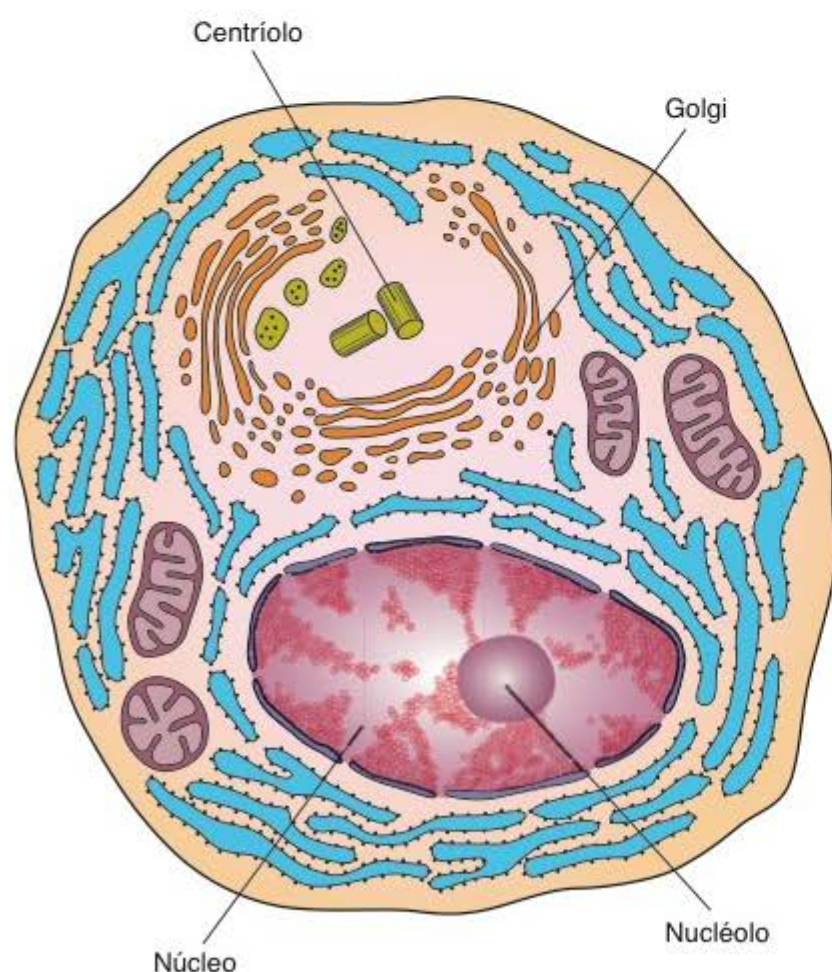



Figura 5.12 Desenho esquemático que mostra a ultraestrutura de um plasmócito. A célula contém um retículo endoplasmático bem desenvolvido, com cisternas dilatadas contendo imunoglobulinas (anticorpos). Nos plasmócitos a secreção proteica não se reúne em grânulos de secreção de grandes dimensões. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham AW: *Histology,* 6th ed. Lippincott, 1969.)

O núcleo dos plasmócitos é esférico e excêntrico e contém grumos de cromatina que se alternam regularmente com áreas claras em um arranjo que lembra raios de uma roda de carroça. Os plasmócitos são pouco numerosos no tecido conjuntivo normal, exceto nos locais sujeitos à penetração de bactérias e proteínas estranhas, como a mucosa intestinal. São abundantes nas inflamações crônicas (em que predominam plasmócitos, linfócitos e macrofágos).

Histologia aplicada

Os plasmócitos são células derivadas dos linfócitos B e responsáveis pela síntese de anticorpos. Anticorpos são glicoproteínas da família das imunoglobulinas produzidas em resposta à penetração de moléculas estranhas ao organismo, que recebem o nome de antígenos. Cada anticorpo formado é específico para o antígeno que provocou sua formação e se combina especificamente com o mesmo, embora algumas vezes possa combinar-se com outro antígeno que tenha configuração molecular muito semelhante. Os efeitos da reação antígeno-anticorpo são muito variados, podendo neutralizar as ações prejudiciais que o antígeno teria sobre o organismo. Quando o antígeno é uma toxina (tetânica, diftérica), esta pode perder sua capacidade de causar dano ao organismo, ao se combinar com o respectivo anticorpo.

Leucócitos

Mesmo em situação normal, os tecidos conjuntivos contêm leucócitos (glóbulos brancos), que migram através da parede de capilares e vênulas pós-capilares, do sangue para os tecidos conjuntivos, por um processo chamado diape-

Figura 5.13 Micrografia eletrônica de um plasmócito que mostra seu retículo endoplasmático muito desenvolvido (R), e com cisternas dilatadas pela abundância de proteínas no seu interior (imunoglobulinas). Quatro perfis de complexo de Golgi (G) são observados na região do centro celular, próximo ao núcleo (N). (Pequeno aumento. Cortesia de P. Abrahamsohn.)

dese (Figura 5.14). Esse processo aumenta muito durante as invasões locais de microrganismos, uma vez que os leucócitos são células especializadas na defesa contra microrganismos agressores.

A inflamação é uma reação celular e vascular contra substâncias estranhas, na maioria dos casos bactérias patogênicas ou substâncias químicas irritantes. Os sinais clássicos da inflamação foram descritos inicialmente por Celso (primeiro século após Cristo) como vermelhidão, edema, calor e dor. Muito tempo depois, a alteração da função foi adicionada como um quinto sinal da inflamação.

A inflamação se inicia com uma liberação local de **mediadores químicos da inflamação**, substâncias de diferentes origens (principalmente de células e proteínas do plasma sanguíneo) que induzem alguns dos eventos característicos da inflamação, como, por exemplo, **aumento do fluxo sanguíneo e permeabilidade vascular**, **quimiotaxia** e **fagocitose.**

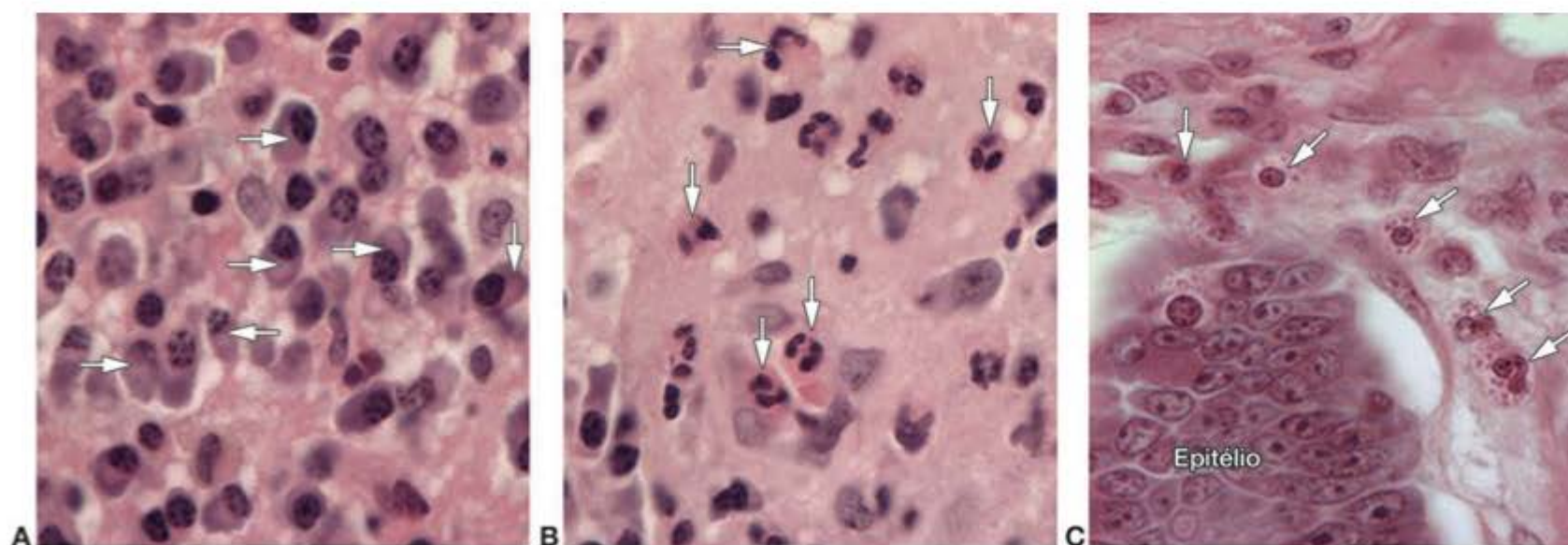



Figura 5.14 **A.** Corte histológico que mostra uma região de inflamação crônica com grande acúmulo de plasmócitos. Observe as regiões claras correspondentes ao complexo de Golgi, uma das características dessas células (*setas*). **B.** Corte histológico mostrando uma região de inflamação aguda caracterizada por grande quantidade de neutrófilos (*setas*), os quais podem ser identificados pelo núcleo bilobulado e citoplasma acidófilo. **C.** Corte histológico de intestino delgado mostrando eosinófilos (*setas*) identificados pelos núcleos bilobulados e grânulos eosinófilos (corados pela eosina) no citoplasma. (Médio aumento. Imagem de T.M.T. Zorn.)

Histologia aplicada

O aumento da permeabilidade vascular é causado pela ação de substâncias vasoativas; um exemplo é a histamina, a qual é liberada por mastócitos e leucócitos basófilos. O aumento do fluxo do sangue e da permeabilidade vascular são responsáveis pelo inchaço local (edema), vermelhidão e calor. A dor é devida principalmente à ação de mediadores químicos nas terminações nervosas. Quimiotaxia (fenômeno pelo qual tipos específicos de células são atraídos por algumas moléculas) é responsável pela migração de grandes quantidades de tipos celulares específicos para as regiões de inflamação. Como consequência da quimiotaxia, leucócitos cruzam as paredes de vênulas e capilares pelo processo de diapedese, invadindo a área inflamada.

Os leucócitos não retornam ao sangue depois de terem residido no tecido conjuntivo, com exceção dos linfócitos que circulam continuamente em vários compartimentos do corpo (sangue, linfa, tecidos conjuntivos, órgãos linfáticos). O Capítulo 12 apresenta uma análise detalhada da estrutura e das funções dos leucócitos.

Células adiposas

Células adiposas são células do tecido conjuntivo que se tornaram especializadas no armazenamento de energia na forma de triglicerídios (gorduras neutras), que serão descritas no Capítulo 6.

Fibras

As fibras de tecido conjuntivo são formadas por proteínas que se polimerizam formando estruturas muito alongadas. Os três tipos principais de fibras do tecido conjuntivo são as **colágenas**, as **reticulares** e as **elásticas**. As fibras colágenas e as fibras reticulares são formadas pela proteína **colágeno** e as fibras elásticas são compostas principalmente pela proteína **elastina**.

A distribuição desses três tipos de fibras varia em diferentes tipos de tecidos conjuntivos. Na realidade existem apenas dois sistemas de fibras: o sistema colágeno, constituído por fibras colágenas e reticulares, e o sistema elástico, formado pelas fibras elásticas, elaunínicas e oxitalânicas. Em muitos casos, as características morfológicas e funcionais dos tecidos são dadas pelo tipo predominante de fibra neles presentes, que confere as propriedades específicas ao tecido. Um exemplo é o caso do tecido elástico, variedade de tecido conjuntivo dotado de grande elasticidade, graças à sua riqueza em fibras elásticas.

Fibras colágenas

Durante o processo de evolução dos organismos, a família de um grupo de proteínas estruturais, influenciada pelo meio ambiente e pelas necessidades funcionais do organismo dos animais, modificou-se e adquiriu variáveis graus de rigidez, elasticidade e força de tensão. Essas proteínas são conhecidas coletivamente como **colágeno**, e os principais exemplos dos vários tipos de colágeno são encontrados na pele, no osso, na cartilagem, no músculo liso e na lâmina basal.

O colágeno é o tipo mais abundante de proteína do organismo, representando 30% do seu peso seco. Os colágenos dos vertebrados constituem uma família de proteínas produzidas por diferentes tipos de células e se distinguem pela sua composição química, características morfológicas, distribuição, funções e patologias. As Tabelas 5.3 e 5.4 listam os tipos mais representativos de proteínas colágeno. De acordo com sua estrutura e função, os colágenos são classificados nos seguintes grupos:

- Colágenos que formam longas fibrilas: moléculas de colágeno dos tipos I, II, III, V ou XI se agregam para formar fibrilas longas de colágeno que são claramente visíveis ao microscópio eletrônico (Figura 5.15). O colágeno do tipo I é o mais abundante, sendo amplamente distribuído no organismo. Ele ocorre como estruturas classicamente denominadas de **fibrilas de colágeno** e que formam ossos, dentina, tendões, cápsulas de órgãos, derme etc.
- Colágenos associados a fibrilas: são estruturas curtas que ligam as fibrilas de colágeno umas às outras e a outros componentes da matriz extracelular. Pertencem a este grupo os colágenos dos tipos IX, XII e XIV
- Colágeno que forma rede: o colágeno cujas moléculas se associam para formar uma rede é o colágeno do tipo IV, um dos principais componentes estruturais das lâminas basais, nas quais tem o papel de aderência e de filtração
- Colágeno de ancoragem: é do tipo VII e é encontrado nas fibrilas que ancoram as fibras de colágeno tipo I à lâmina basal (ver Figura 4.1A).

A **síntese de colágeno** era antigamente considerada como ocorrendo em um grupo restrito de células do conjuntivo como os fibroblastos, condroblastos e osteoblastos. Atualmente, entretanto, existem suficientes evidências que mostram que vários outros tipos de células produzem esta proteína (Tabela 5.3). Os principais aminoácidos que constituem o colágeno são a glicina (33,5%), a prolina (12%) e a hidroxiprolina (10%). Alguns aminoácidos, como a **hidroxiprolina** e a **hidroxilisina**, são característicos do colágeno.

As fibrilas de colágeno são formadas pela polimerização de unidades moleculares alongadas denominadas **tropocolágeno**, que medem 280 nm de comprimento e 1,5 nm de espessura. O tropocolágeno consiste em três subunidades (cadeias polipeptídicas) arranjadas em tríplice hélice (Figura 5.16). A sequência de aminoácidos de todos os colágenos é caracteristicamente reconhecida por conter o aminoácido **glicina** repetido a cada terceira posição da sequência. Os vários tipos de colágeno resultam de diferenças na estrutura química dessas cadeias polipeptídicas.

Nos colágenos tipos I, II e III as moléculas de tropocolágeno se agregam em subunidades (microfibrilas) que se juntam para formar **fibrilas**. Pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas são importantes para a união dessas moléculas. Posteriormente, esta união é reforçada pela for-

Tabela 5.3 ▪ Tipos de colágeno.

Tipo	Estrutura	Microscopia de luz	Tecidos representativos	Principal função
Colágenos que formam fibrilas				
I	Molécula de 300 nm, periodicidade de 67 nm	Espesso, altamente birrefringente, fibrilas não argirófilas	Pele, tendão, osso, dentina	Resistência à tensão
II	Molécula de 300 nm, periodicidade de 67 nm	Agregado frouxo de fibrilas, birrefringente	Cartilagem, corpo vítreo	Resistência à pressão
III	Periodicidade de 67 nm	Fino, fracamente birrefringente, fibras argirófilas	Pele, músculo, vasos, frequentemente se associa ao tipo I	Manutenção da estrutura de órgãos expansíveis
V	Molécula de 390 nm Domínio N-terminal globular	Frequentemente se associa a fibras de colágeno I	Tecidos fetais, pele, osso, placenta	Participa na função do tipo I
XI	Molécula de 300 nm	Fibras pequenas	Cartilagem	Participa na função do tipo II
Colágenos associados a fibrilas				
IX	Molécula de 200 nm	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Cartilagem, corpo vítreo	Liga-se a glicosaminoglicanos; associado a colágeno tipo II
XII	Molécula de 300 nm, periodicidade de 67 nm	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Tendão embrionário e pele	Interage com colágeno tipo I
XIV	Periodicidade de 67 nm	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Pele fetal e tendão	Desconhecida
Colágeno que forma fibrilas de ancoragem				
VII	Molécula de 450 nm Domínios globulares	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Interface epitélio-conjuntivo	Ancora a lâmina basal da epiderme ao estroma subjacente
Colágeno que forma rede				
IV	Rede bidimensional	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Todas as membranas basais	Suporta estruturas delicadas, filtração

mação de ligações covalentes, catalisadas pela atividade da enzima **lisil oxidase**, que oxida moléculas do aminoácido lisina, estabelecendo pontes entre elas.

As fibrilas de colágeno são estruturas finas e alongadas com diâmetro variável (20 a 90 nm) e que podem alcançar vários micrômetros de extensão. Elas contêm estriações transversais com uma periodicidade característica de 64 nm determinada pela sobreposição das moléculas de tropocolágeno (Figura 5.17). As faixas escuras resultam da existência de aminoácidos ricos em radicais químicos livres nestas regiões das moléculas, e que, por isso, retêm maior quantidade de contraste (geralmente chumbo) utilizado na preparação dos tecidos para estudos ao microscópio eletrônico.

Nos colágenos do tipo I e do tipo III, essas fibrilas se associam para formar **fibras** (Figura 5.17). O colágeno do tipo II, observado na cartilagem, forma fibrilas, mas não forma fibras (Figura 5.18). O colágeno do tipo IV, encontrado nas lâminas basais, não forma fibrilas nem fibras. Neste tipo de colágeno as moléculas de tropocolágeno se associam de um modo peculiar, formando uma trama complexa que lembra a estrutura de uma "tela de galinheiro".

▪ Biossíntese do colágeno tipo I

Provavelmente porque as fibrilas de colágeno tipo I são as mais abundantes e amplamente distribuídas no organismo, sua biossíntese tem sido intensamente estudada. Os outros colágenos fibrilares provavelmente são formados de acordo com o mesmo padrão descrito para o colágeno tipo I, apenas com pequenas diferenças. A biossíntese do colágeno envolve várias etapas (Figura 5.19), algumas das quais

Tabela 5.4 ▪ Exemplos de distúrbios clínicos que resultam de defeito na síntese de colágeno.

Distúrbio	Defeito	Sinais clínicos
Ehlers-Danlos tipo IV	Falta de transcrição ou translação do colágeno tipo III	Ruptura da aorta e/ou do intestino
Ehlers-Danlos tipo VI	Falta da hidroxilação da lisina	Aumento da elasticidade da pele, ruptura do globo ocular
Ehlers-Danlos tipo VII	Diminuição da atividade da procolágeno peptidase	Aumento da mobilidade articular, luxações frequentes
Escorbuto	Falta de vitamina C (cofator para a prolina hidroxilase)	Ulceração da gengiva, hemorragias
Osteogenesis imperfecta (há oito tipos conhecidos)	Mudança de um dos dois genes para o procolágeno tipo I	Dependendo do tipo: ossos, dentes e articulações defeituosos, alterações da esclera, fraqueza muscular

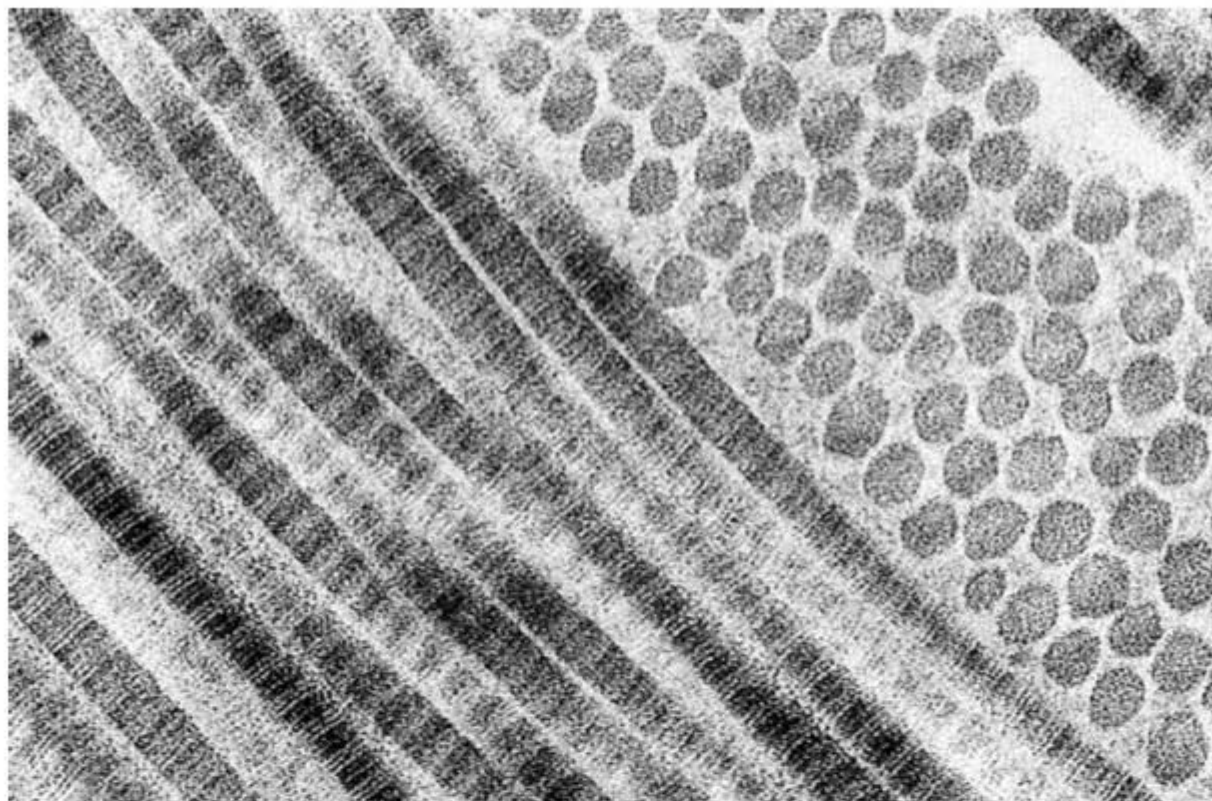



Figura 5.15 Micrografia eletrônica de fibrilas colágenas humanas em cortes transversais e longitudinais. Cada fibrila consiste em bandas claras e escuras que se alternam, as quais são subdivididas por estriações transversais. O espaço entre as fibrilas é preenchido por matriz extracelular fundamental. (Grande aumento.)

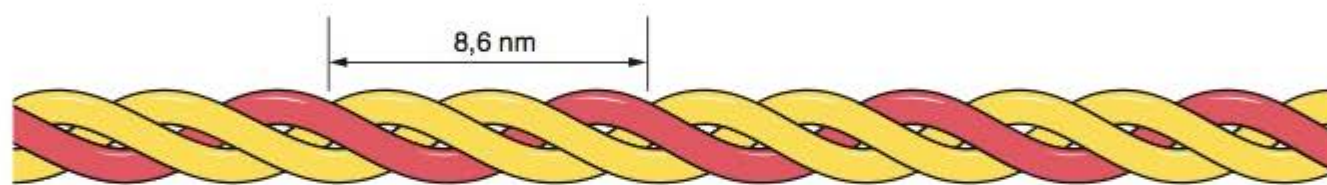



Figura 5.16 Na forma mais abundante de colágeno (tipo I), cada molécula (tropocolágeno) é composta por duas cadeias peptídicas do tipo $\alpha 1$ e uma do tipo $\alpha 2$, cada uma delas com massa molecular de aproximadamente 100 kDa. As cadeias alfa são enroladas em alfa-hélice com giro à direita, sendo mantidas juntas por pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas. Cada volta completa da hélice percorre uma distância de 8,6 nm. Cada molécula de tropocolágeno tem 280 nm de comprimento de 1,5 nm de espessura. nm, nanômetro.

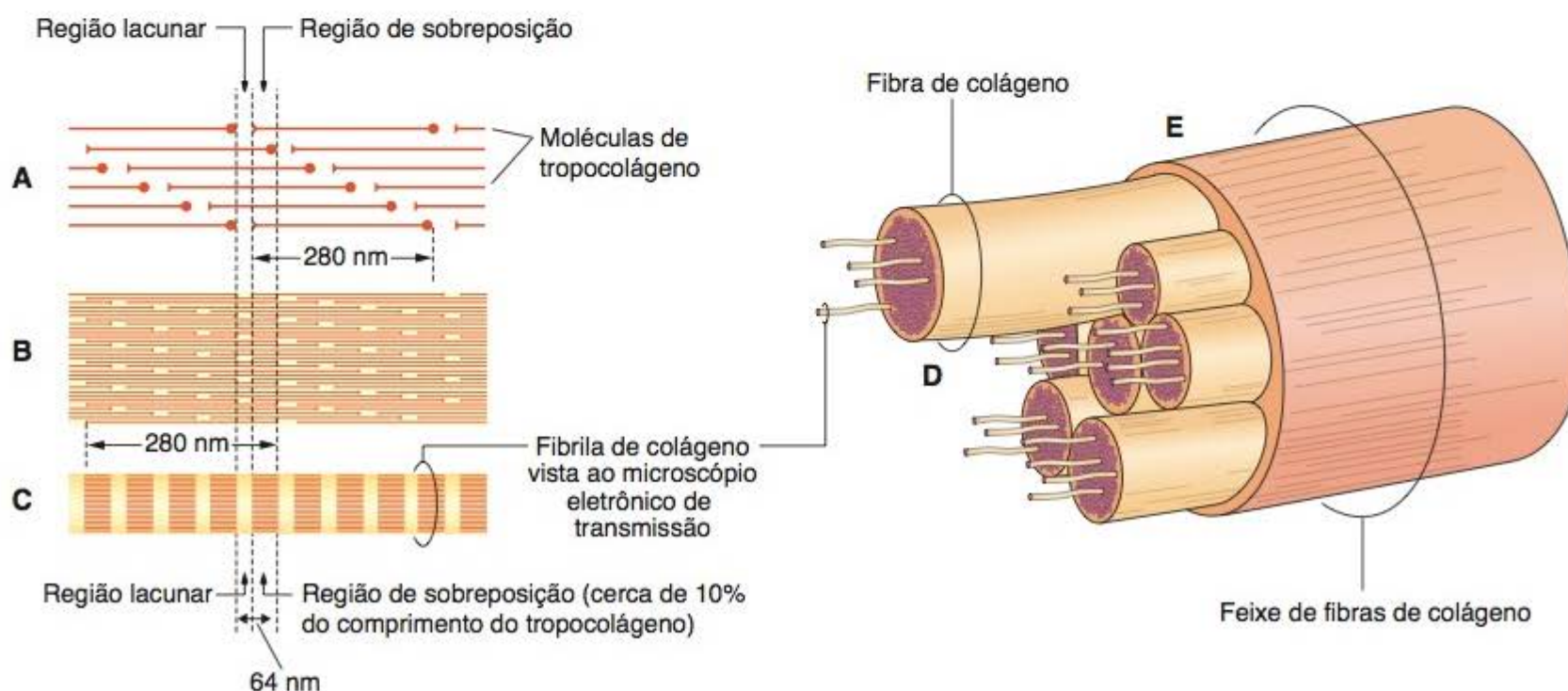



Figura 5.17 O desenho esquemático mostra como as moléculas de colágeno (tropocolágeno) se agregam para formar fibrilas, fibras e feixes. Cada uma das unidades de tropocolágeno mede 280 nm de comprimento; as unidades de tropocolágeno se sobrepõem umas às outras (**A**). Este arranjo resulta em regiões de sobreposição e regiões lacunares (**B**) que resultam na estriação transversal característica da fibrila de colágeno com faixas claras e escuras que se alternam a cada 64 nm, como observado ao microscópio eletrônico (**C**). Os agregados de fibrilas formam as fibras (**D**) que tornam a se agregar para formar os feixes (**E**) de fibras de colágeno.

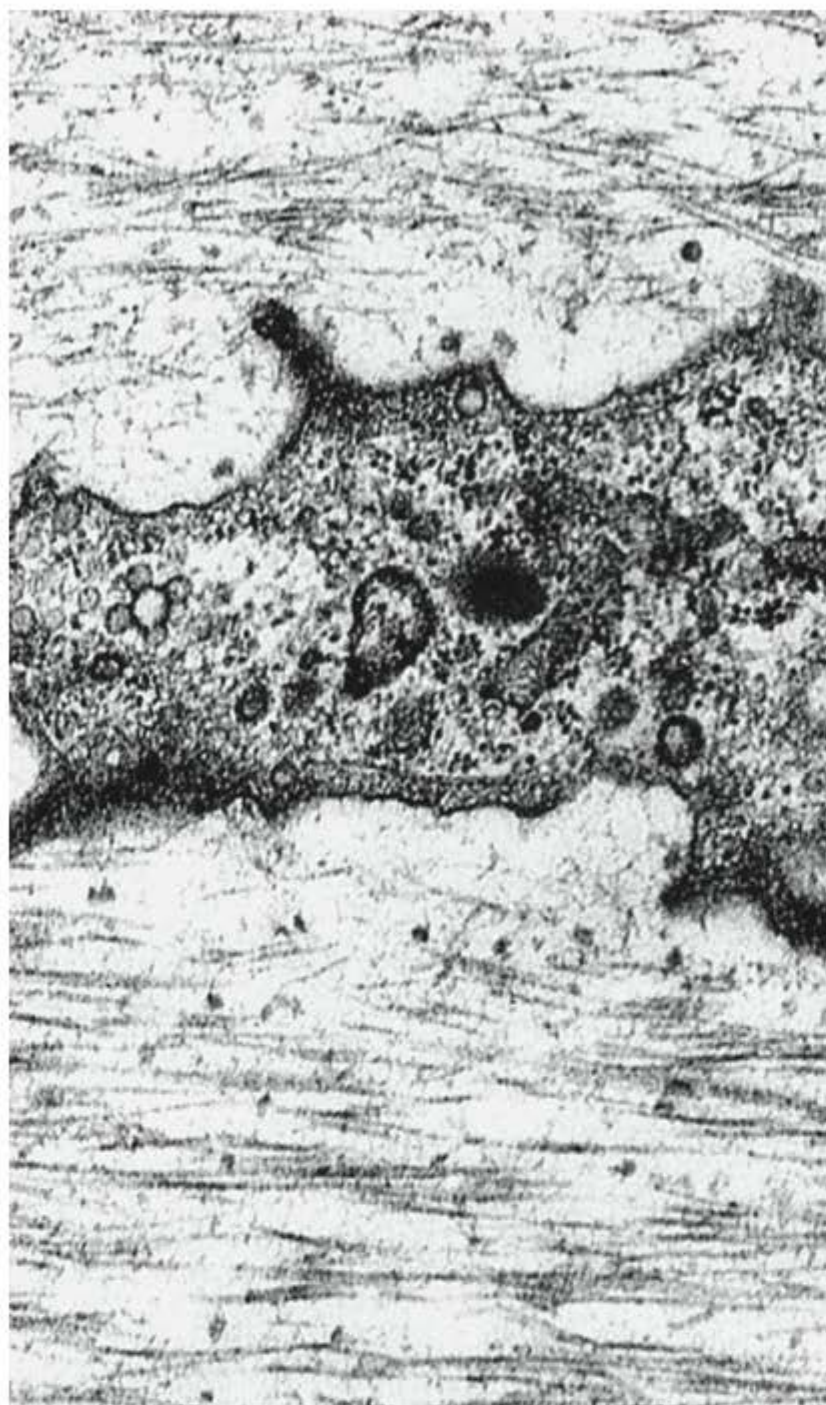



Figura 5.18 Micrografia eletrônica da matriz de cartilagem hialina mostrando fibrilas de colágeno do tipo II imersas em abundante substância fundamental. As estriações transversais das fibrilas não são muito nítidas por causa da interação do colágeno com proteoglicanas de sulfato de condroitina. No centro da imagem observa-se uma porção de um condrócito. (Médio aumento.)

são exclusivas do meio extracelular. As principais etapas da biossíntese do colágeno são:

- De acordo com a codificação do mRNA, polirribossomos ligados à membrana do retículo endoplasmático granuloso sintetizam cadeias polipeptídicas (**preprocolágeno**), que crescem para o interior das cisternas. Logo após a liberação da cadeia na cisterna do retículo endoplasmático, o peptídio sinal é quebrado, formando-se o **procolágeno**
- À medida que estas cadeias (alfa) se formam, ocorre a hidroxilação de prolinas e de lisinas. Hidroxilisina e hidroxiprolina livres não são incorporadas às cadeias polipeptídicas. O processo de hidroxilação se inicia logo que a cadeia peptídica alcança determinado comprimento e ainda está ligada ao ribossomo e prossegue após a sua liberação na cisterna do retículo. Duas enzimas são envolvidas neste processo: a **prolina hidroxilase** e a **lisina hidroxilase**
- Tão logo a hidroxilisina se forma, começa a sua **glicosilação**. Diferentes tipos de colágeno têm diferentes graus de glicosilação, porém todos eles contêm galactose ou glicosil galactose ligados à hidroxilisina
- Cada cadeia alfa é sintetizada com dois peptídios de registro em cada uma das extremidades amino e carboxil. Uma das funções destes peptídios é alinhar as cadeias peptídicas e por isto são chamados **peptídios de registro**. Os peptídios de registro garantem que as cadeias peptídicas se arranjem de maneira apropriada para formar a tríplice hélice que resulta na formação da **molécula de procolágeno**. Esta é uma molécula mais longa que o colágeno maduro, solúvel e que não se agrega, o que impede a formação de fibrilas de colágeno no interior da célula. O procolágeno é transportado em vesículas desde o Golgi até a membrana plasmática, de onde é exocitado para a matriz extracelular. Este processo depende de microtúbulos, que são um dos elementos do citoesqueleto (Capítulo 2). No meio **extracelular**, os peptídios de registro são removidos por proteases específicas chamadas **procolágeno peptidases**. Sem os peptídios de registro a molécula passa a ser chamada de **tropocolágeno**,

Histologia aplicada

A síntese de colágeno depende da expressão de vários genes e de vários eventos pós-translacionais. Não é, portanto, surpresa que um grande número de condições patológicas sejam diretamente atribuídas a uma síntese ineficiente ou anormal do colágeno.

A *osteogenesis imperfecta* decorre de mutação nos genes da cadeia $\alpha 1$ (I) ou $\alpha 2$ (II), sendo que em muitos casos se deve à deleção total ou parcial do gene 1 (I). Entretanto, a troca de um único aminoácido, particularmente da glicina, é suficiente para causar determinadas doenças. Isso porque, para que a tríplice hélice se forme corretamente, o aminoácido glicina deve estar presente em cada terceira posição na cadeia polipeptídica.

Além dessas doenças, várias outras resultam do acúmulo exagerado de colágeno nos tecidos. Na esclerose sistêmica progressiva quase todos os órgãos podem apresentar um excessivo acúmulo de colágeno (fibrose). Isso ocorre principalmente na pele, no trato digestivo, nos músculos e rins, causando grave transtorno funcional nos órgãos implicados. Outro tipo de fibrose é o espessamento localizado na pele (queloides) devido a um depósito excessivo de colágeno que se forma em cicatrizes. Os queloides ocorrem com mais frequência em indivíduos negros e representam um problema muito difícil de ser resolvido clinicamente, não somente pela desfiguração que promovem, como também pelo fato de que quase sempre reaparecem após serem removidos.

Deficiência em vitamina C (ácido ascórbico) leva ao escorbuto, doença caracterizada pela degeneração do tecido conjuntivo. Sem esta vitamina os fibroblastos produzem um colágeno defeituoso. Este processo causa uma degeneração generalizada do tecido conjuntivo, que se torna mais acentuada em áreas nas quais o colágeno deve ser renovado com mais frequência. O ligamento periodontal que fixa os dentes no osso alveolar apresenta uma renovação relativamente alta do colágeno; consequentemente, este ligamento é marcadamente afetado pelo escorbuto, o qual leva à perda dos dentes de pacientes acometiddos. O ácido ascórbico é o cofator para a enzima prolina hidroxilase, a qual é essencial para a síntese normal de colágeno. A Tabela 5.4 lista exemplos de algumas patologias causadas pela biossíntese deficiente de colágeno.

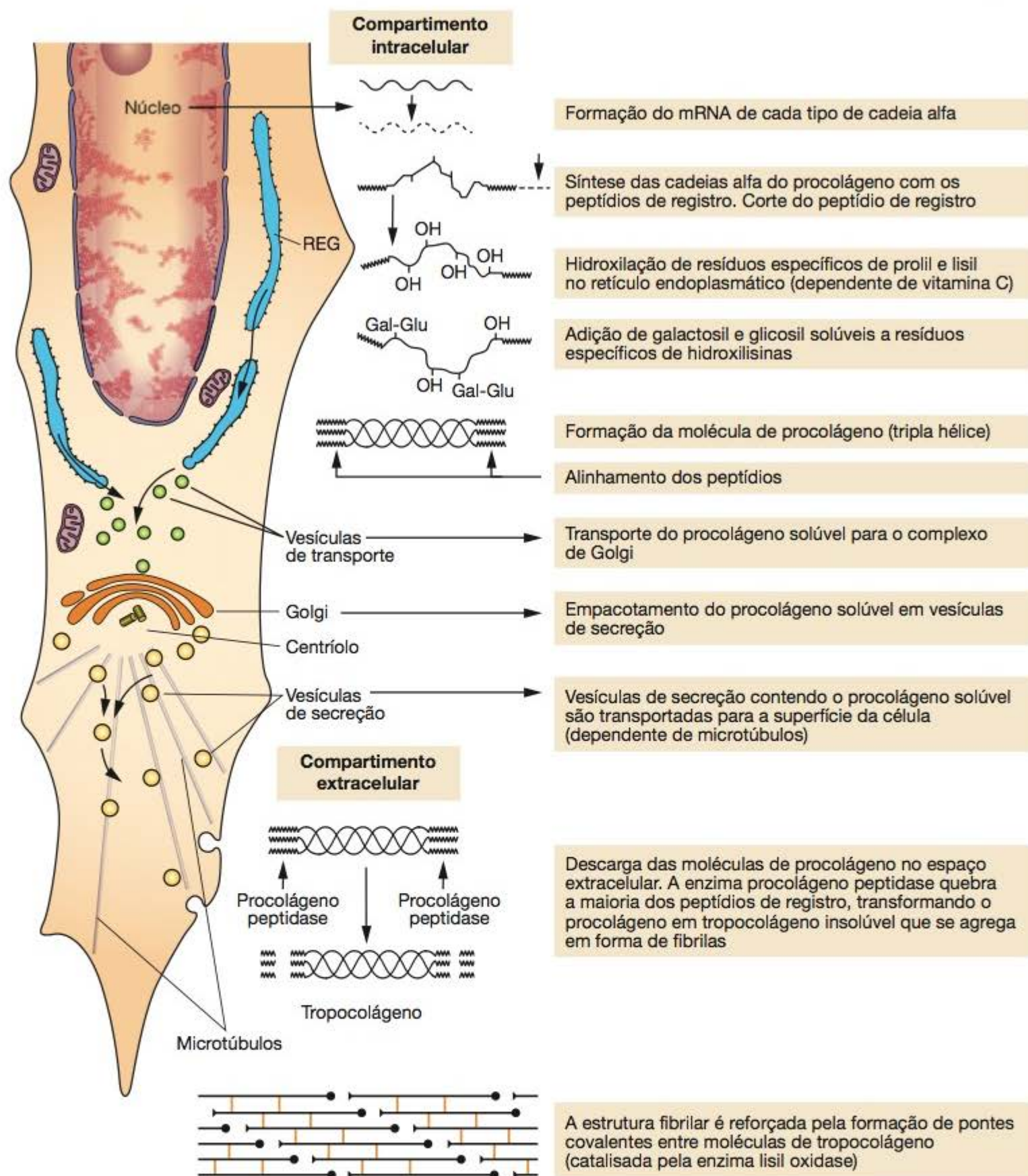



Figura 5.19 Representação esquemática que mostra as etapas intracelulares da síntese do colágeno e a fibrilogênese do colágeno que ocorre no espaço extracelular.

sendo capaz então de se polimerizar para formar fibrilas de colágeno. Os resíduos de hidroxiprolina formam pontes de hidrogênio entre as cadeias alfa, contribuindo para estabilizar a tríplice hélice do tropocolágeno

- Nos colágenos tipos I e III as fibrilas se agregam espontaneamente para formar fibras. Determinados proteoglicanos (decorin, fibromodulin) e glicoproteínas estruturais desempenham papel importante na agregação do tropocolágeno, determinando a espessura e o padrão de agregação das fibrilas
- A estrutura fibrilar é reforçada pela formação de ligações covalentes entre as moléculas de tropocolágeno. Este processo é catalisado pela ação da enzima **lisil oxidase** (enzima que oxida a lisina), que também atua no espaço extracelular.

A síntese de colágeno envolve uma cascata própria de modificações bioquímicas pós-translacionais (que ocorrem após a síntese) da cadeia polipeptídica original. Todas essas modificações são críticas para a estrutura e a função do colágeno. O grande número de passos envolvidos na biossíntese do colágeno aumenta a possibilidade de defeitos durante o processo, seja por falha enzimática, defeitos genéticos ou outras anomalias.

A renovação do colágeno é em geral muito lenta. Em determinados órgãos, como tendão e ligamentos, o colágeno é muito estável; ao contrário, como mencionado anteriormente, a renovação do colágeno é muito rápida no ligamento periodontal. Para ser renovado, é necessário que o colágeno seja primeiramente degradado. A degradação do colágeno é iniciada por enzimas específicas chamadas **colagenases**. Estas enzimas cortam a molécula de colágeno em duas partes, as quais são sensíveis a uma posterior degradação inespecífica por proteases (enzimas que degradam proteínas).

Fibras de colágeno tipo I

As fibras colágenas feitas de colágeno tipo I são as fibras mais numerosas no tecido conjuntivo. No estado fresco estas fibras têm cor branca, conferindo esta cor aos tecidos nos quais predominam como as aponeuroses e os tendões.

Estas fibras são birrefringentes, pois são constituídas por moléculas alongadas arranjadas paralelamente umas às outras. Desse modo, quando examinadas ao microscópio de polarização, entre filtros polaroides, as fibras colágenas aparecem brilhantes contra um fundo escuro. Alguns corantes ácidos compostos por moléculas alongadas como, por exemplo, o sirius red, são capazes de se ligar paralelamente a moléculas de colágeno, intensificando consideravelmente a sua birrefringência normal, produzindo uma cor amarela intensa. Em razão desta propriedade, o sirius red é utilizado como método específico para a detecção do colágeno.

Em alguns locais do organismo, as fibras de colágeno se organizam paralelamente umas às outras, formando **feixes de colágeno**. As fibras colágenas são estruturas longas com percurso sinuoso e, por causa disto, suas características morfológicas plenas são difíceis de serem estudadas em cortes histológicos (Figura 5.20). Para esta finalidade, um preparado histológico por distensão é mais conveniente (Figura 5.21A e B). O mesentério é frequentemente utilizado para esse propósito e, quando espalhado sobre uma lâmina histológica, sua estrutura é suficientemente fina para ser atravessada pela luz. Esse preparado pode ser corado e examinado diretamente ao microscópio sem precisar ser cortado em micrótomo. O mesentério consiste em uma porção central de tecido conjuntivo revestido em ambos os lados por um epitélio pavimentoso, o mesotélio. Nesses preparados, as fibras colágenas aparecem como estruturas cilíndricas, alongadas e tortuosas de comprimento indefinido e com diâmetro que varia de 1 a 20 μm.

Ao microscópio de luz as fibras colágenas são acidófilas e se coram em rosa pela eosina, em azul pelo tricrômico de Mallory, em verde pelo tricrômico de Masson e em vermelho pelo sirius red.

Fibras reticulares

As fibras reticulares são formadas predominantemente por colágeno do tipo III. Elas são extremamente finas, com um diâmetro entre 0,5 e 2 μm, e formam uma rede extensa em determinados órgãos. Essas fibras não são visíveis em preparados corados pela hematoxilina-eosina (HE), mas podem ser visualizadas em cor preta por impregnação com sais de prata. Por causa de sua afinidade por sais de prata, estas fibras são chamadas de argirófilas (Figura 5.22).

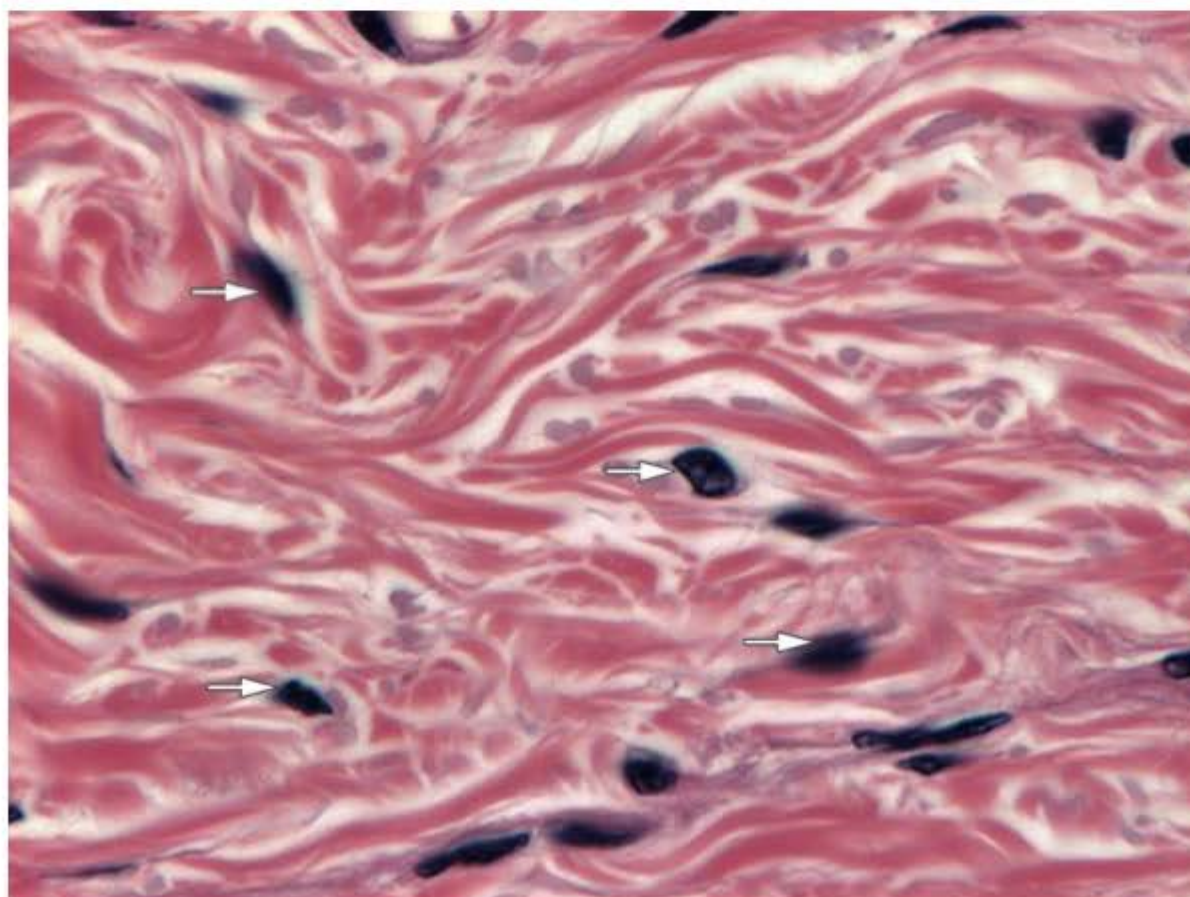



Figura 5.20 Conjuntivo denso não modelado da derme da pele que mostra feixes espessos de fibras de colágeno orientados em diferentes sentidos. Observam-se ainda núcleos de fibroblastos (*setas*). Este tecido suporta grandes trações em diferentes direções. (Coloração: hematoxilina-eosina. Médio aumento. Imagem de T.M.T. Zorn.)

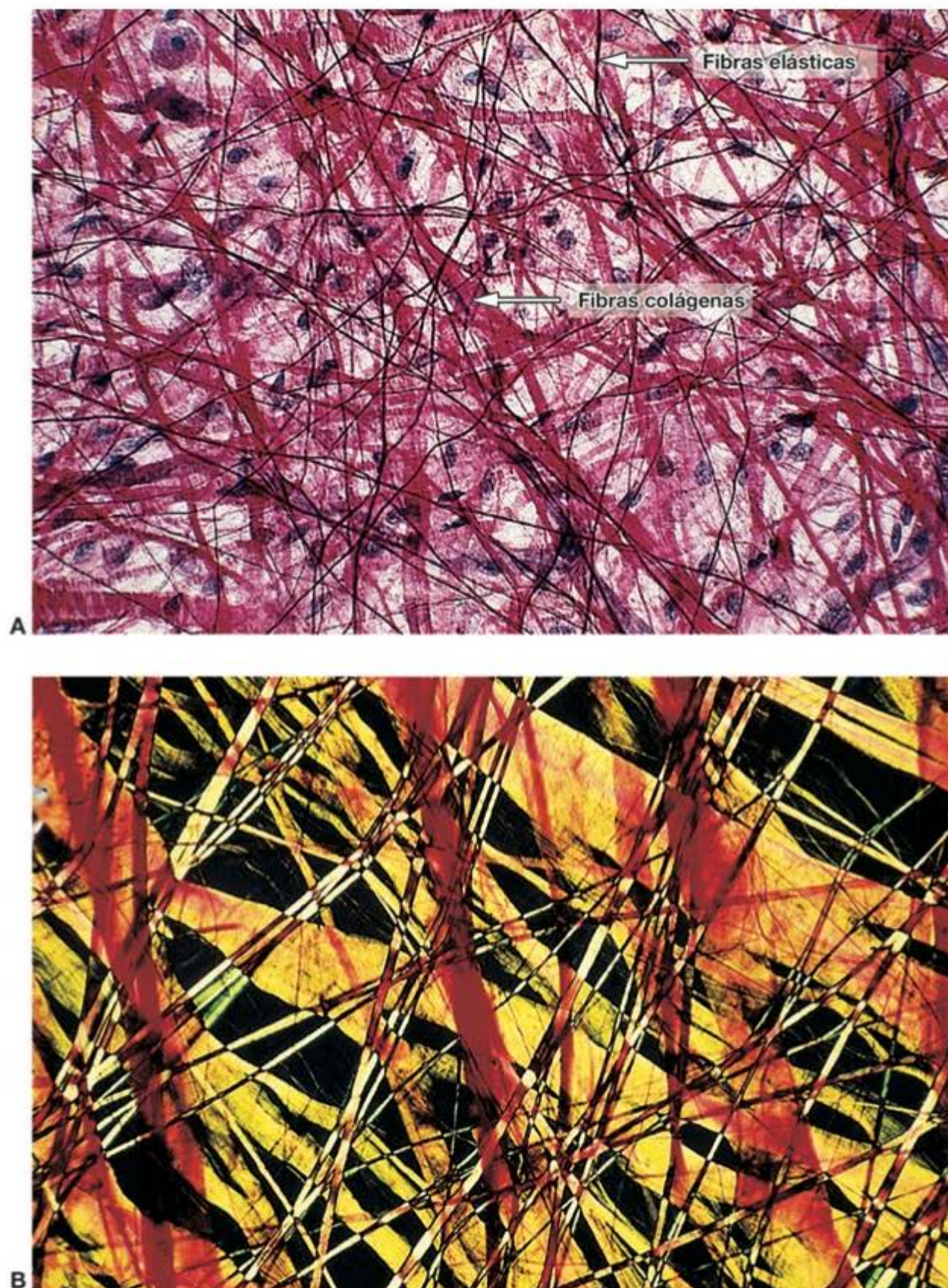



Figura 5.21 **A.** Preparado total de mesentério de rato jovem mostrando que os feixes de fibras de colágeno se coram em vermelho pelo picrosirius; as fibras elásticas, coradas em escuro pela orceína, aparecem como estruturas finas e retilíneas. Essas fibras fornecem resistência e elasticidade, respectivamente, ao mesentério. (Médio aumento.) **B.** A mesma preparação observada com microscópio de polarização. São observados feixes de colágeno de várias espessuras. Nas regiões de sobreposição, os feixes de colágeno aparecem escuros. As fibras de colágeno são o principal componente estrutural do corpo. (Médio aumento.)

As fibras reticulares também são PAS-positivas. Considera-se que tanto a positividade ao PAS quanto a argirofilia se devem ao alto conteúdo de cadeias de açúcar associadas a estas fibras. Fibras reticulares contêm 6 a 12% de hexoses, enquanto as fibras de colágeno contêm apenas 1%.

Estudos imunocitoquímicos e histoquímicos mostraram que as fibras reticulares são compostas principalmente de colágeno do tipo III associado a elevado teor de glicoproteínas e proteoglicanos. Ao microscópio eletrônico exibem estriação transversal típica das fibras colágenas. São formadas por finas fibrilas (diâmetro médio de 35 nm) frouxamente arranjadas (Figura 5.23), unidas por pontes provavelmente compostas de proteoglicanos e glicoproteínas. Devido ao seu pequeno diâmetro, as fibras reticulares se coram em verde pelo sirius red quando observadas ao microscópio de polarização.

As fibras reticulares são particularmente abundantes em músculo liso, endoneuro e em órgãos hematopoéticos como baço, nódulos linfáticos, medula óssea verme-

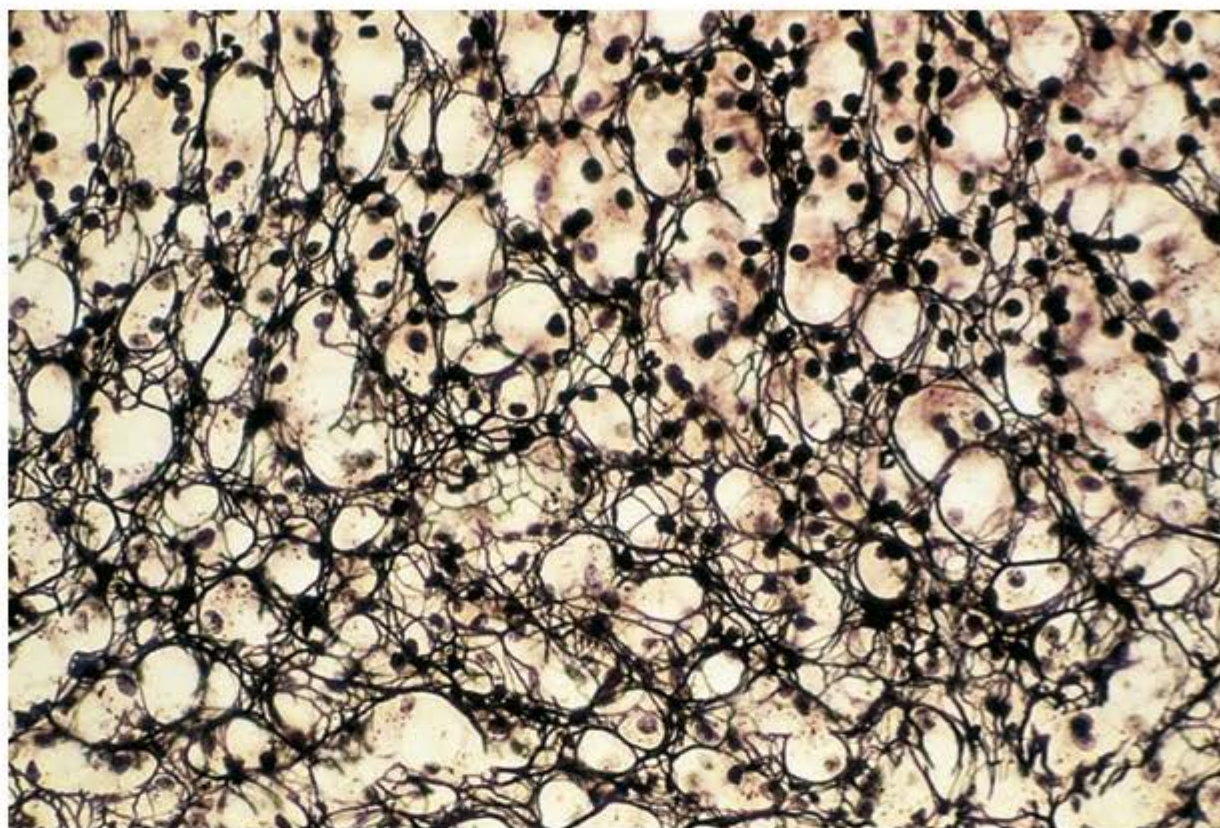



Figura 5.22 Corte histológico do córtex da glândula adrenal corado pela prata para mostrar as fibras reticulares. Este corte histológico é propositadamente espesso para enfatizar a rede formada por essas fibrilas finas formadas por colágeno do tipo III. Os núcleos das células aparecem em negro e o citoplasma não está corado. As fibras reticulares são os principais componentes estruturais deste órgão e de órgãos hemocitopoéticos e cria as condições locais adequadas para as atividades deste órgão. (Médio aumento.)

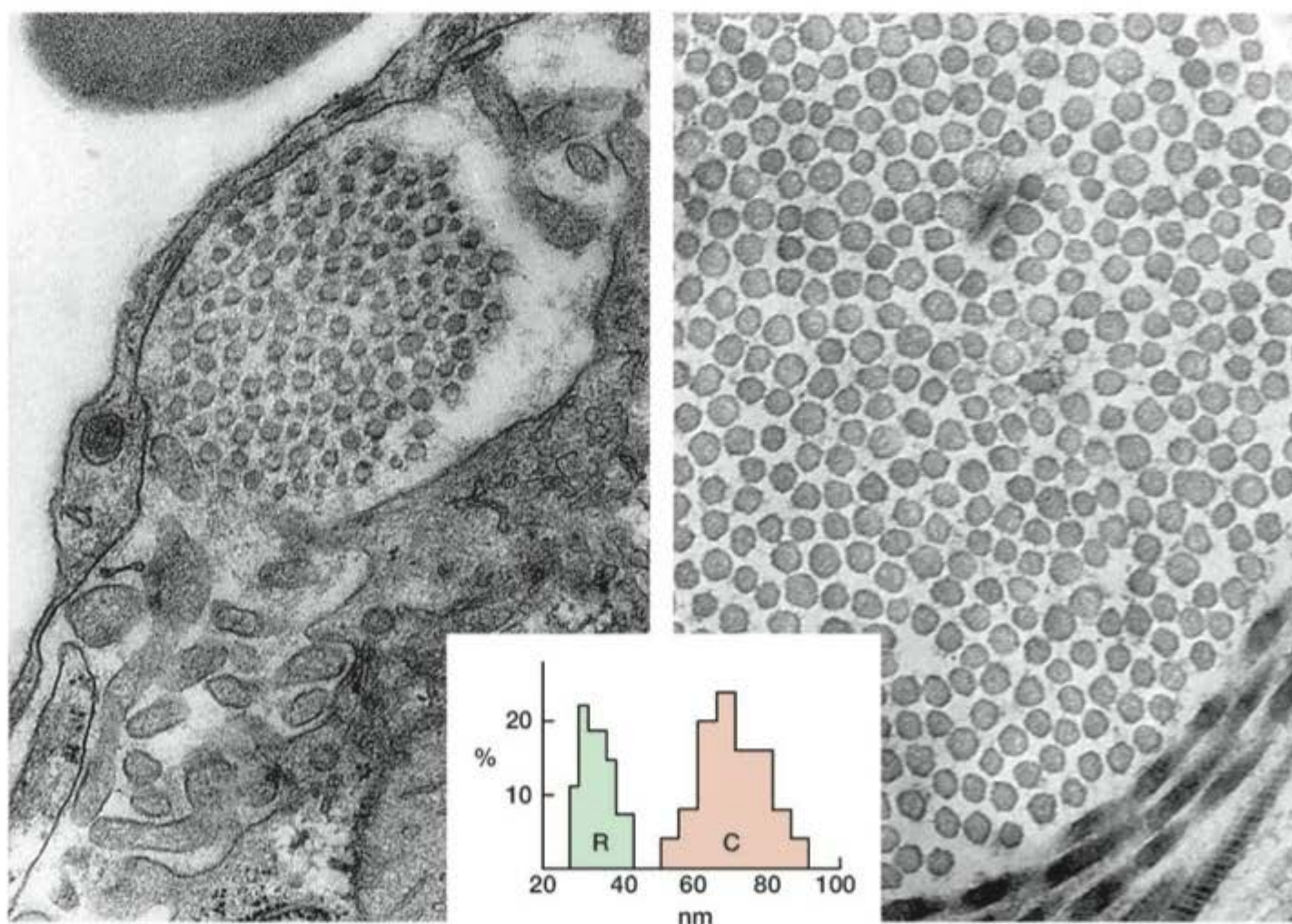



Figura 5.23 Micrografia eletrônica de cortes transversais de fibra reticular (*esquerda*) e fibra colágena (*direita*). Observe que cada tipo de fibra é composto de numerosas fibrilas delgadas de colágeno. As fibrilas reticulares (R) têm um diâmetro significantemente menor do que as fibrilas das fibras de colágeno (C), como mostra o histograma. Além disso, as fibrilas reticulares se associam a um abundante material granular (proteoglicanos) que não existe na superfície das fibrilas de colágeno (*direita*). (Grande aumento.)

lha. As finas fibras reticulares constituem uma delicada rede ao redor de células de órgãos parenquimatosos (nos quais predominam as células) como as glândulas endócrinas. O pequeno diâmetro e a disposição frouxa das fibras reticulares criam uma rede flexível em órgãos que são sujeitos a mudanças fisiológicas de forma ou volume, como as artérias, baço, fígado, útero e camadas musculares do intestino.

Sistema elástico

O sistema elástico é composto por três tipos de fibras: oxitalânica, elaunínica e elástica. A estrutura do sistema de fibras elásticas se desenvolve por meio de três estágios sucessivos (Figuras 5.24 e 5.25):

- No primeiro estágio as fibras oxitalânicas consistem em feixes de microfibrilas de 10 nm de diâmetro compostas de diversas glicoproteínas, entre as quais uma molécula muito grande, denominada **fibrilina**. As fibrilinas formam o arcabouço necessário para a deposição da elastina. Fibrilinas defeituosas resultam na formação de fibras elásticas fragmentadas. As fibras **oxitalânicas** podem ser encontradas nas fibras da zônula do olho e em determinados locais da derme, onde conecta o sistema elástico com a lâmina basal

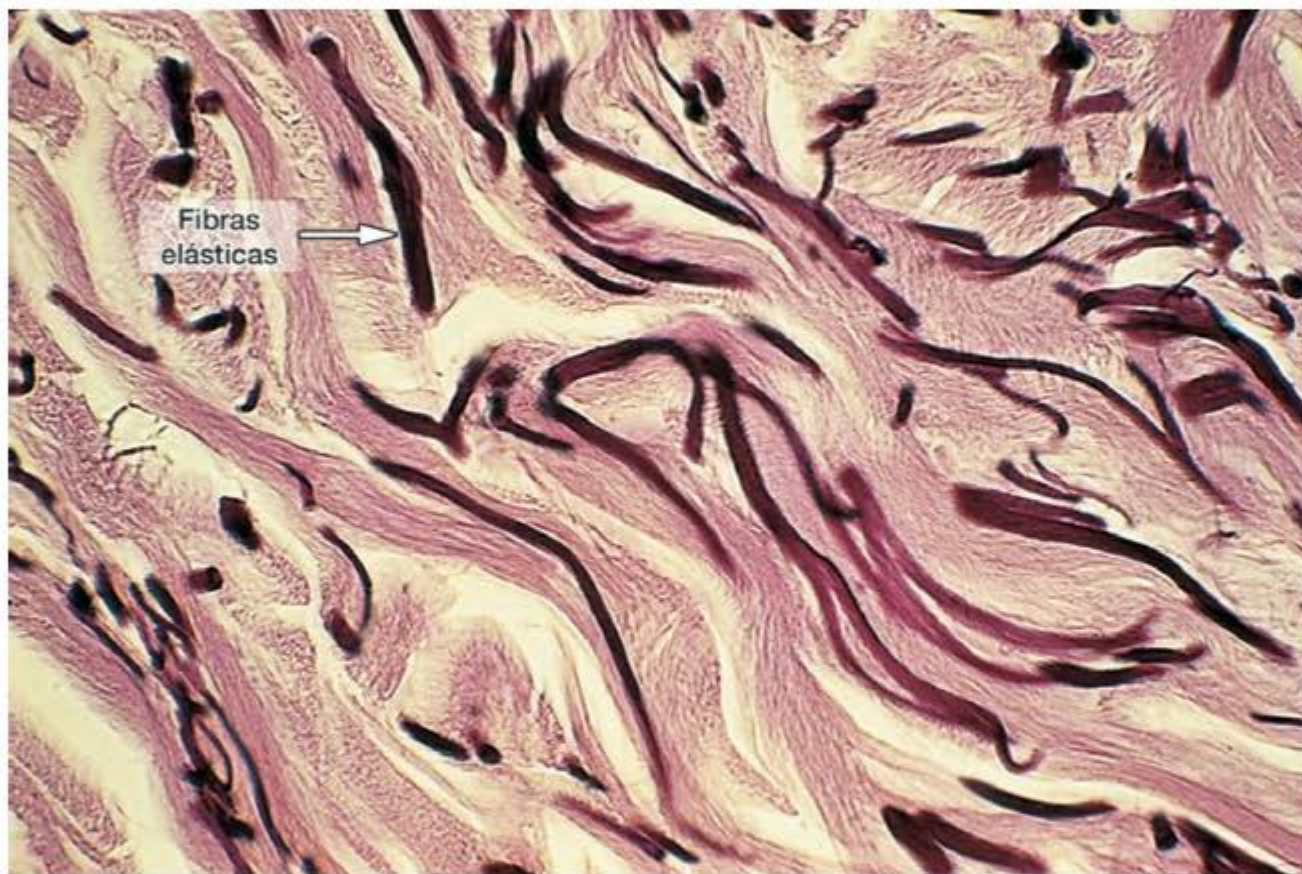



Figura 5.24 Derme da pele corada seletivamente para fibras elásticas. As fibras elásticas escuras se entremeiam entre as fibras colágenas coradas em rosa-pálido. As fibras elásticas são responsáveis pela elasticidade da pele. (Médio aumento.)

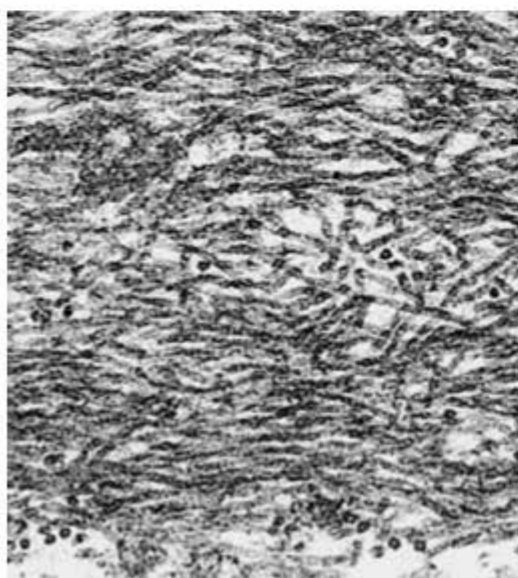
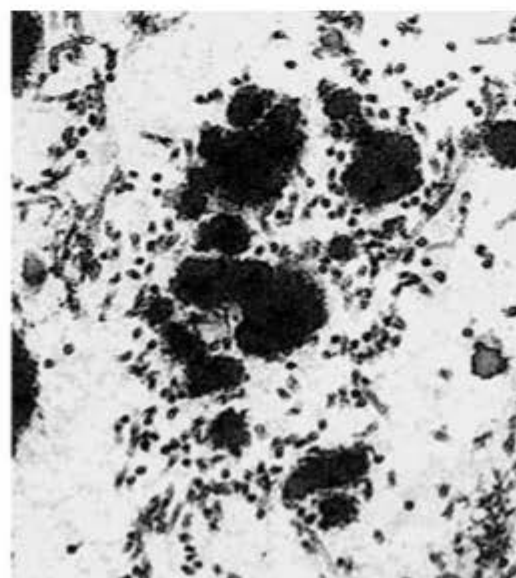
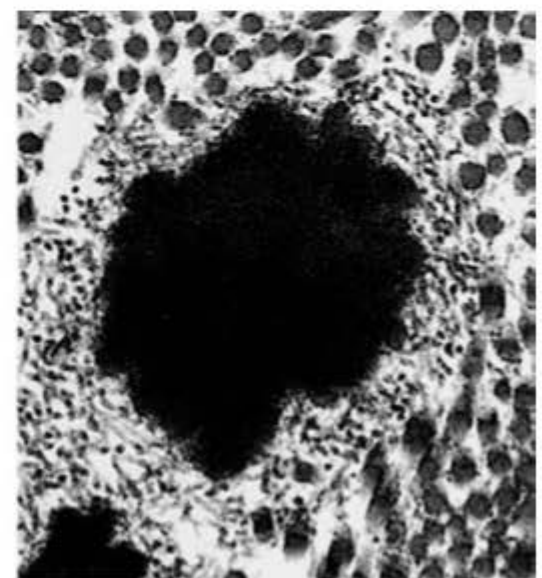



Figura 5.25 Micrografias eletrônicas das fibras elásticas em desenvolvimento. **A.** No estágio inicial da formação, as fibras em desenvolvimento consistem em numerosas e delgadas microfibrilas proteicas (fibrilina). **B.** Com o desenvolvimento, um agregado amorfo de proteína elastina deposita-se entre as microfibrilas de fibrilina. **C.** A elastina amorfa se acumula e finalmente ocupa o centro da fibra madura (elástica), a qual permanece envolvida por microfibrilas de fibrilina. Observe cortes transversais de fibrilas de colágeno. (Cortesia de G.S. Montes.)

- No segundo estágio de desenvolvimento ocorre deposição irregular de proteína **elastina** entre as microfibrilas oxitalânicas, formando as fibras **elaunínicas**. Estas estruturas são encontradas ao redor das glândulas sudoríparas e na derme
- No terceiro estágio, a elastina continua a acumular-se gradualmente até ocupar todo o centro do feixe de microfibrilas, as quais permanecem livres apenas na região periférica. Estas são as **fibras elásticas**, o componente mais numeroso do sistema elástico.

As fibras oxitalânicas não têm elasticidade, mas são altamente resistentes a forças de tração, enquanto as fibras elásticas, ricas em proteína elastina, distendem-se facilmente quando tracionadas. Por usar diferentes proporções de elastina e microfibrilas, o sistema elástico constitui uma família de fibras com características funcionais variáveis capazes de se adaptar às necessidades locais dos tecidos.

As principais células produtoras de elastina são os fibroblastos e o músculo liso dos vasos sanguíneos. Antes da elastina madura forma-se a **proelastina**, uma molécula globular de 70 kDa de massa, que, no espaço extracelular, polimeriza-se para formar a elastina, uma glicoproteína com consistência de borracha que predomina nas fibras elásticas maduras. A elastina é resistente à fervura, à extração com álcalis e com ácido e à digestão com proteases usuais, mas é facilmente hidrolisada pela **elastase pancreática**.

Como a proteína colágeno, a elastina é rica em glicina e em prolina. Além destes, a elastina contém dois aminoácidos incomuns, a **desmosina** e a **isodesmosina**, formados por ligações covalentes entre quatro resíduos de lisina. Estas ligações cruzadas parecem ser responsáveis pela consistência elástica da elastina, que é cinco vezes mais extensível do que a borracha. A Figura 5.26 mostra um modelo que ilustra a elasticidade da elastina.

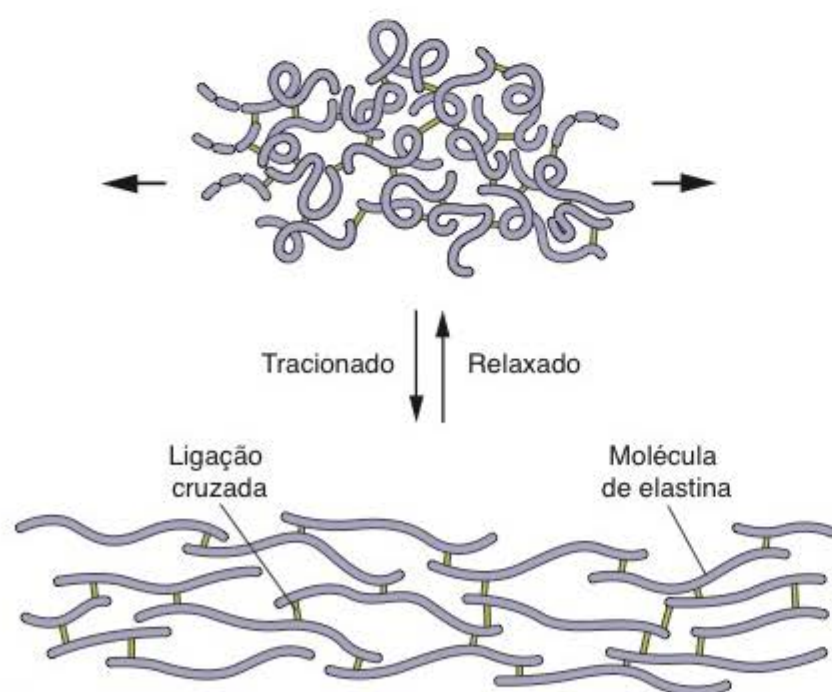



Figura 5.26 As moléculas de elastina são unidas por pontes covalentes que geram uma rede interconectada e extensível. Como cada uma das moléculas de elastina contida na rede pode expandir-se em qualquer direção, resulta que a rede inteira pode esticar-se e encolher-se como um fio de elástico. (Reproduzida, com autorização, de Alberts B *et al.*: *Molecular Biology of the Cell.* Garland, 1983.)

A elastina também ocorre na forma não fibrilar, formando as **membranas fenestradas** (lâminas elásticas) encontradas nas paredes de alguns vasos sanguíneos.

Histologia aplicada

Mutações no gene da fibrilina, localizado no cromossomo 15, resultam na síndrome de Marfan, uma doença caracterizada pela falta de resistência dos tecidos ricos em fibras elásticas. Por causa da riqueza em componentes do sistema elástico, grandes artérias como a aorta, que são submetidas a alta pressão de sangue, rompem-se com facilidade em pacientes portadores da síndrome de Marfan, uma condição de alto risco de morte.

Substância fundamental

A substância intercelular fundamental é uma mistura complexa altamente hidratada de moléculas aniônicas (**glicosaminoglicanos** e **proteoglicanos**) e **glicoproteínas multiadesivas**. Esta complexa mistura molecular é incolor e transparente. Ela preenche os espaços entre as células e fibras do tecido conjuntivo e, como é viscosa, atua ao mesmo tempo como lubrificante e como barreira à penetração de microrganismos invasores. Quando adequadamente fixada para análises histológicas, seus componentes se agregam e precipitam nos tecidos como um material granular que pode ser identificado em micrografias eletrônicas (Figura 5.27).

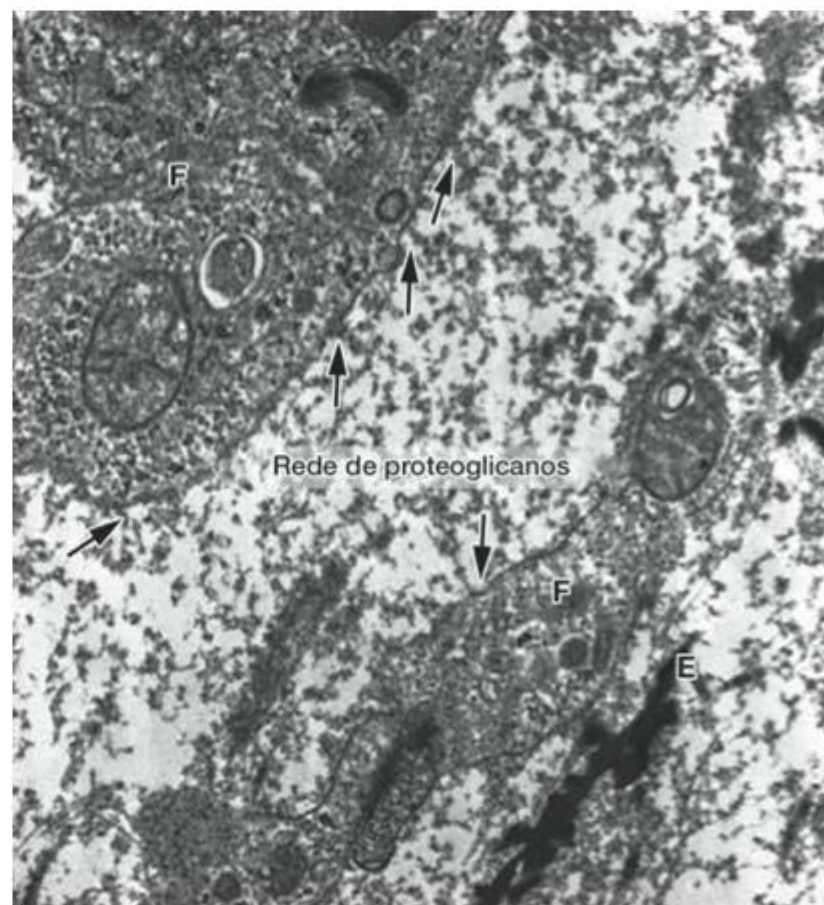



Figura 5.27 Microscopia eletrônica mostrando a matriz extracelular do conjuntivo de útero de camundongo (estroma endometrial) após a fixação com glutaraldeído-safranina O. Observe que nestas condições os proteoglicanos da substância fundamental precipitam formando uma rede que preenche os espaços intercelulares. Observe que os filamentos de proteoglicanos (*setas*) estão em grande proximidade com a superfície dos fibroblastos (F). E, fibra elástica. (Médio aumento. Imagem de T.M.T. Zorn e C. Greca.)

Os **glicosaminoglicanos** (originalmente chamados de **mucopolissacarídios ácidos**) são polímeros lineares formados por unidades repetidas dissacarídicas em geral compostas de ácido urônico e de uma hexosamina. A hexosamina pode ser a **glicosamina** ou a **galactosamina**, e o ácido urônico pode ser o **ácido glicurônico** ou o **ácido idurônico**. Com exceção do ácido hialurônico, todas estas cadeias lineares são ligadas covalentemente a um eixo proteico (Figura 5.28), formando a **molécula de proteoglicano**. Esta molécula é uma estrutura tridimensional que pode ser imaginada como uma escova de limpar tubos na qual a haste representa o eixo proteico e as cerdas representam as cadeias de glicosaminoglicanos (Figura 5.28). Estudos realizados em cartilagem mostraram que, neste tecido, as moléculas de proteoglicanos se ligam à cadeia de ácido hialurônico, formando grandes agregados de proteoglicanos.

Devido à abundância de grupos hidroxila, carboxila e sulfato nas cadeias de carboidratos encontradas na maioria dos glicosaminoglicanos e proteoglicanos, suas moléculas são intensamente hidrofílicas e atuam como poliânions. Com exceção do ácido hialurônico, todos os outros glicosaminoglicanos têm algum grau de sulfatação. A porção de carboidrato dos proteoglicanos constitui 80 a 90% do peso destas macromoléculas. Em razão dessas características, os proteoglicanos podem ligar-se a um grande número de cátions (normalmente ao sódio) por meio de pontes eletrostáticas (iônicas). Os proteoglicanos são estruturas altamente hidratadas por uma espessa camada de água de solvatação que envolve a molécula. Nesta forma hidratada são altamente viscosos e preenchem grandes espaços nos tecidos.

Os proteoglicanos são compostos de um eixo proteico associado a um ou mais dos quatro tipos de glicosaminoglicanos: **sulfato de dermatana**, **sulfato de condroitina**, **sulfato de queratana** e **sulfato de heparana**. A Tabela 5.5 mostra a composição dos glicosaminoglicanos e proteoglicanos e sua distribuição nos tecidos. Os grupos ácidos dos proteoglicanos fazem com que essas moléculas se liguem a resíduos de aminoácidos básicos encontrados no colágeno.

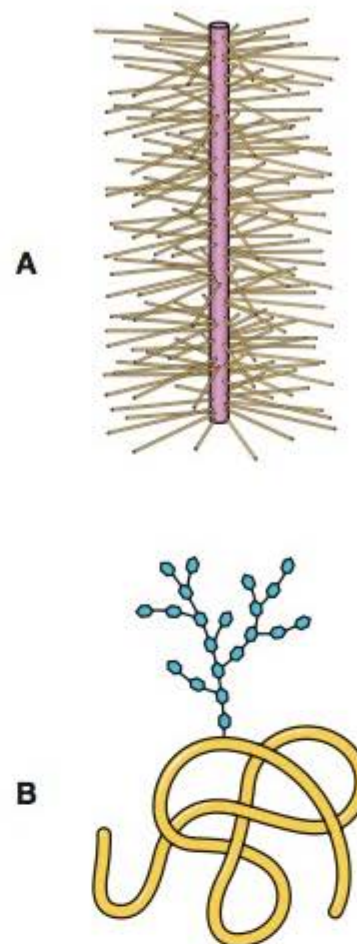



Figura 5.28 Representação esquemática da estrutura molecular de proteoglicanos e glicoproteínas. **A.** Os proteoglicanos contêm um eixo de proteína (bastão vertical no desenho) ao qual se ligam covalentemente moléculas de glicosaminoglicanos (GAG). Os GAG são polissacarídios não ramificados construídos por unidades repetidas de dissacarídios; um dos componentes é um açúcar amino e o outro é o ácido urônico. Os proteoglicanos contêm maior quantidade de carboidrato do que as glicoproteínas. **B.** Glicoproteínas são moléculas de proteínas globulares às quais se associam, covalentemente, cadeias ramificadas de monossacarídios.

Além de atuar como componentes estruturais da matriz extracelular e de ancorar células à matriz (Figura 5.29), tanto os proteoglicanos de superfície como aqueles da matriz extracelular ligam-se também a fatores de crescimento (p. ex., TGF-β, fator de crescimento transformante de fibroblastos do tipo beta).

A síntese dos proteoglicanos se inicia com a síntese do eixo proteico no retículo endoplasmático granuloso. A gli-

Tabela 5.5 • Composição e distribuição de glicosaminoglicanos no tecido conjuntivo e suas interações com as fibrilas de colágeno.

	Unidades dissacarídicas repetitivas			
Glicosaminoglicano	**Ácido hexurônico**	**Hexosamina**	**Distribuição**	**Interação eletrostática com o colágeno**
Ácido hialurônico	Ácido D-glicurônico	D-glicosamina	Cordão umbilical, fluido sinovial, humor vítreo, cartilagem	Pode interagir com colágeno tipo VI
Sulfato de condroitina 4	Ácido D-glicurônico	D-galactosamina	Cartilagem, osso, córnea, pele, notocorda, aorta	Frequentemente com colágeno tipo I
Sulfato de condroitina 6	Ácido D-glicurônico	D-galactosamina	Cartilagem, tendão, aorta (média)	Principalmente com colágeno tipo II
Sulfato de heparana	Ácido L-idurônico ou Ácido D-glicurônico	D-galactosamina	Pele, tendão, aorta (adventícia)	Principalmente com colágeno tipo I
Sulfato de heparana	Ácido D-glicurônico ou ácido L-idurônico	D-galactosamina	Aorta, pulmão, fígado, lâmina basal	Principalmente com colágenos tipos III e IV
Sulfato de queratana	D-galactose	D-galactosamina	Córnea	Nenhuma
Sulfato de queratana	D-galactose	D-glicosamina	Esqueleto	Nenhuma

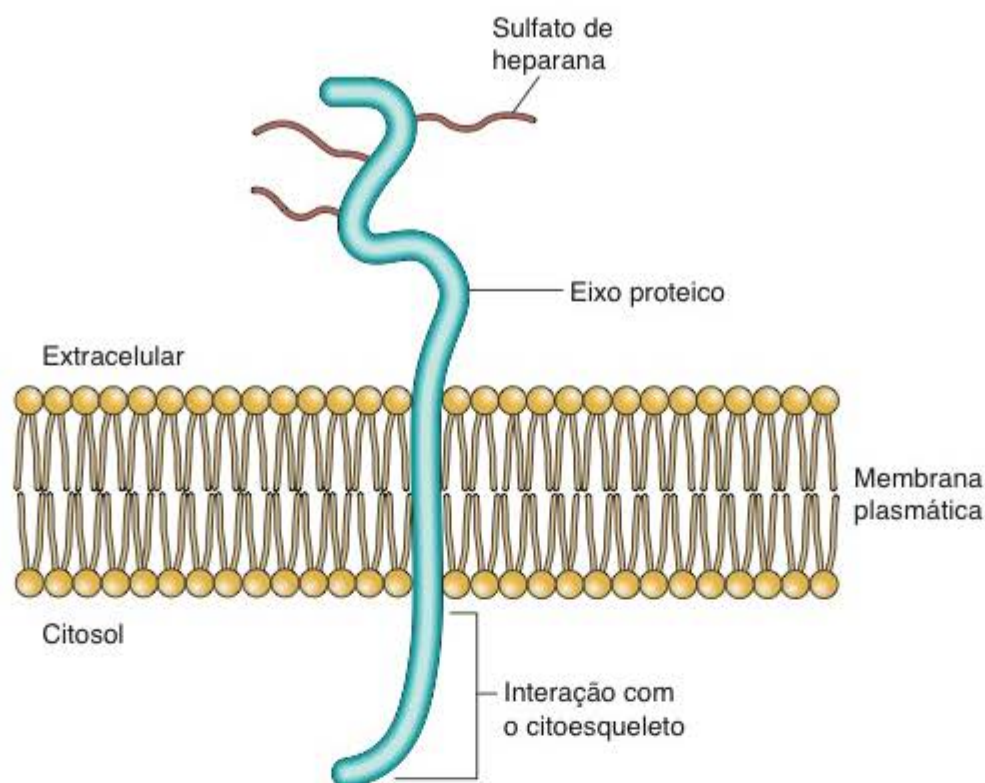



Figura 5.29 Representação esquemática do sindecam (proteoglicano de superfície celular). O eixo de proteína atravessa a membrana plasmática e estende um domínio citoplasmático para o interior do citoplasma. Os proteoglicanos da família dos sindecanos contêm normalmente três cadeias de sulfato de heparana que podem ser substituídas por sulfato de condroitina.

cosilação é iniciada ainda no retículo endoplasmático granuloso e completada no complexo de Golgi, onde também ocorre o processo de sulfatação (ver Capítulo 2).

Histologia aplicada

A degradação dos proteoglicanos é feita por vários tipos de células e depende de várias enzimas lisossômicas denominadas genericamente glicosidases.

Conhecem-se várias patologias nas quais a deficiência nas enzimas lisossômicas bloqueia a degradação e tem como consequência o acúmulo destas moléculas nos tecidos. A falta de glicosidases específicas nos lisossomos causa várias doenças em humanos, incluindo síndrome de Hurler, síndrome de Hunter, síndrome de Sanfilippo e síndrome de Morquio.

Graças a sua alta viscosidade e sua localização estratégica nos espaços intercelulares, essas substâncias atuam como barreira à penetração de bactérias e outros microrganismos invasores. As bactérias capazes de produzir a enzima hialuronidase, glicosidase que hidrolisa o ácido hialurônico, têm grande poder de invasão, uma vez que podem reduzir a viscosidade da substância fundamental dos tecidos conjuntivos.

Glicoproteínas multiadesivas

São compostos de proteínas ligadas a cadeias de glicídios. Ao contrário dos **proteoglicanos**, são o componente proteico que predomina nestas moléculas, as quais também não contêm cadeias lineares de polissacarídios formados por unidades dissacarídicas repetidas contendo hexosaminas. Em vez destas, o componente glicídico das glicoproteínas é frequentemente uma estrutura muito ramificada (Figura 5.30A e B).

Várias glicoproteínas já foram isoladas do tecido conjuntivo e verificou-se que desempenham um importante papel não somente na interação entre células adjacentes nos tecidos adultos e embrionários, como também ajudam as células a aderirem sobre os seus substratos. A **fibronectina** é uma glicoproteína sintetizada pelos fibroblastos e algumas células epiteliais. Esta molécula tem massa molecular de 222 a 240 kDa e apresenta sítios de ligação para células, colágeno e glicosaminoglicanos. Interações nestes sítios ajudam a intermediar e a manter normais as migrações e adesões celulares (Figuras 5.30A e 5.31). A **laminina** é outra glicoproteína de alta massa molecular que participa na adesão de células epiteliais à sua lâmina basal, que é uma estrutura muito rica em laminina (Figuras 5.30B e 5.32).

Para saber mais

Interação entre células e matriz extracelular

As células interagem com componentes da matriz extracelular por meio de proteínas transmembrana (ver Capítulo 2). Essas proteínas são receptores de matriz denominados integrinas que se ligam ao colágeno, à fibronectina e à laminina (Figuras 5.33 e 5.34). A ligação das integrinas com moléculas da matriz extracelular (ligante) é de baixa afinidade e dependente de Ca^{2+} ou Mg^{2+}. As integrinas podem ligar-se e desligar-se da matriz extracelular, tornando possível que as células explorem seu ambiente sem perder a interação nem ficar permanentemente aderidas a ele. Pelo lado citoplasmático, as integrinas interagem com elementos do citoesqueleto, normalmente com microfilamentos de actina. As interações entre integrinas, matriz extracelular e citoesqueleto são mediadas por várias proteínas intracelulares, entre as quais estão a paxilina, vinculina e talina. As interações mediadas por integrinas entre o meio extracelular e o citoesqueleto operam em ambas as direções e desempenham um papel importante na orientação das células e dos elementos das matrizes extracelulares nos tecidos (Figura 5.33).

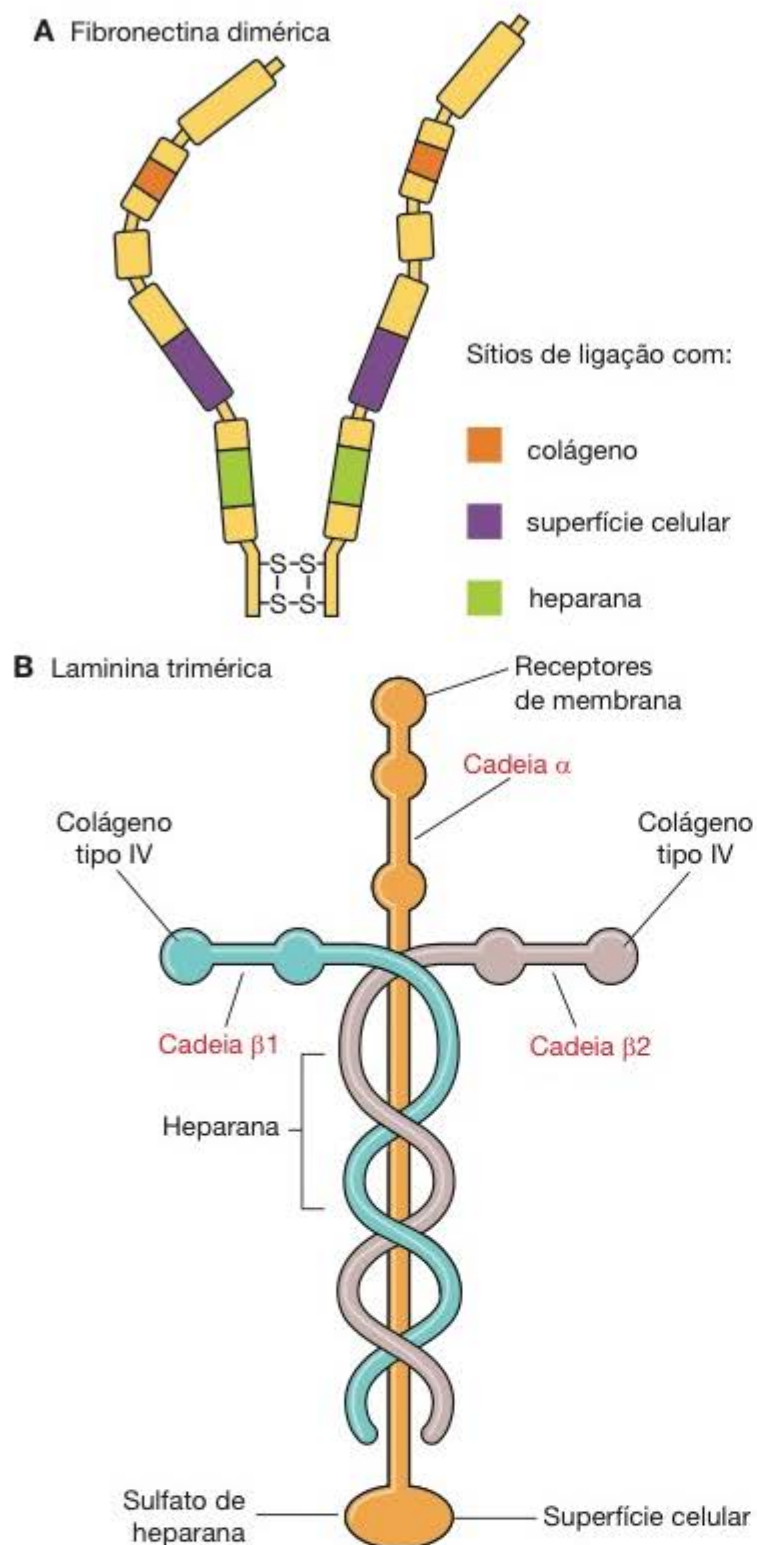



Figura 5.30 **A.** Representação esquemática da estrutura da molécula de fibronectina. Esta glicoproteína adesiva é um dímero unido por grupos S–S. A molécula de fibronectina é formada por uma série de módulos (domínios) que se ligam ao colágeno tipo I, sulfato de heparana, outros proteoglicanos e receptores de membrana. **B.** A estrutura da laminina, outra glicoproteína adesiva, é formada por três cadeias polipeptídicas trançadas entre si na forma de uma cruz. O desenho mostra os locais da molécula com alta afinidade para receptores de membrana e para componentes da membrana basal – colágeno do tipo IV e sulfato de heparana. Desse modo, a laminina promove a adesão entre as células e suas lâminas basais. (Reproduzida, com autorização, de Junqueira LA, Carneiro J: *Biologia Celular e Molecular*, 7ª ed. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 1991.)

Histologia aplicada

A fibronectina e a laminina parecem participar de modo importante no desenvolvimento dos tecidos embrionários. Elas também aumentam a capacidade de células tumorais cancerosas invadirem outros tecidos. A inativação da fibronectina nos primeiros estágios de desenvolvimento de embriões de camundongos provoca a morte desses embriões, o que demonstra o importante papel dessa molécula nesta fase do desenvolvimento.

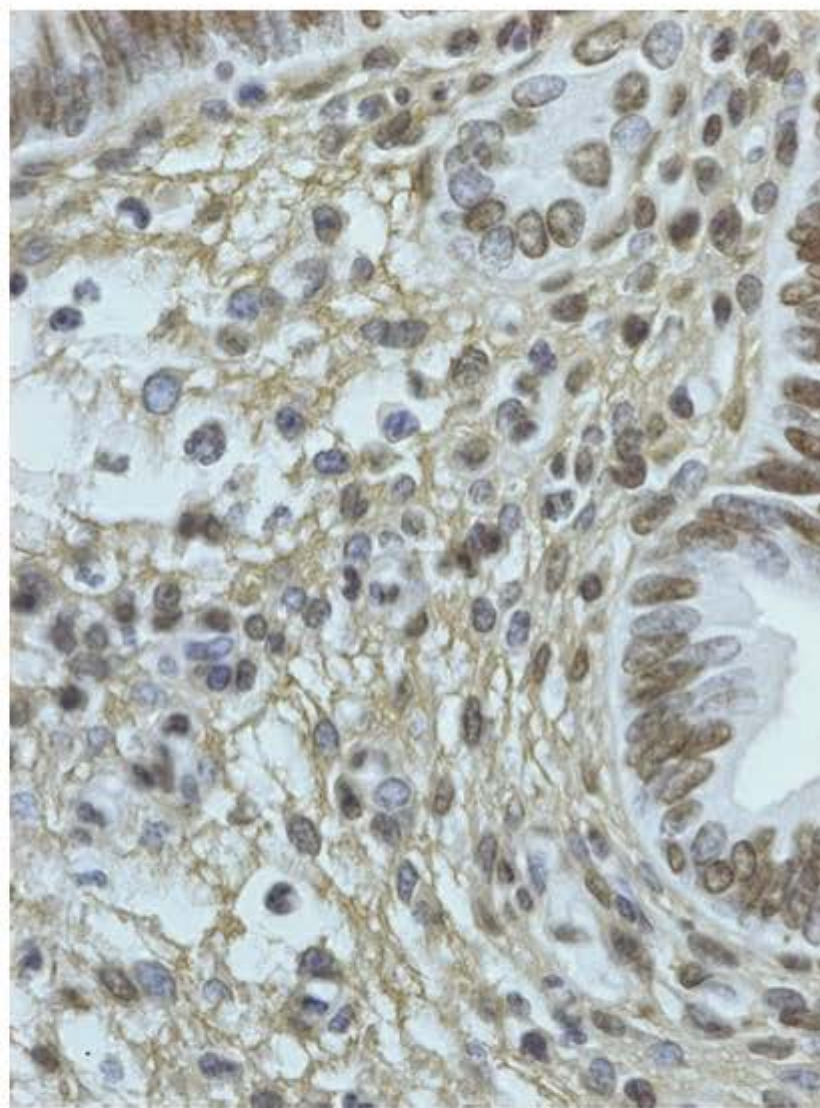



Figura 5.31 Reação imunocitoquímica que mostra a distribuição da rede de fibronectina no estroma do útero de camundongo. (Médio aumento. Imagem de D.H. Tenório e T.M.T. Zorn.)

Além da substância fundamental, existe, nos tecidos conjuntivos, uma pequena quantidade de fluido, chamado **fluido tissular**, que é semelhante ao plasma sanguíneo quanto ao seu conteúdo em íons e substâncias difusíveis. Os fluidos tissulares contêm uma pequena porcentagem de proteínas plasmáticas de pequeno peso molecular, as quais passam através da parede dos capilares para os tecidos circunjacentes como resultado da pressão hidrostática do sangue. As proteínas plasmáticas constituem apenas uma pequena proporção do tecido conjuntivo; entretanto, em consequência da vasta distribuição deste tecido, calcula-se que mais de um terço das proteínas plasmáticas do organismo estejam estocadas na matriz extracelular do tecido conjuntivo.

O sangue leva até o tecido conjuntivo os vários nutrientes necessários para suas células e leva de volta para órgãos de desintoxicação e excreção (fígado, rim etc.) produtos de refugo do metabolismo celular (Figura 5.35).

Duas forças atuam na água contida nos capilares: a pressão hidrostática do sangue, consequente à ação de bombeamento do coração, a qual força água através da parede dos vasos; a outra força, que tem sentido contrário, é a pressão osmótica (coloidosmótica) do plasma sanguíneo, que atrai a água de volta para os capilares. Essa pressão osmótica deve-se principalmente às proteínas do plasma, pois os íons e pequenas moléculas, que passam facilmente junto com a água pela parede capilar, podem ser encontrados tanto

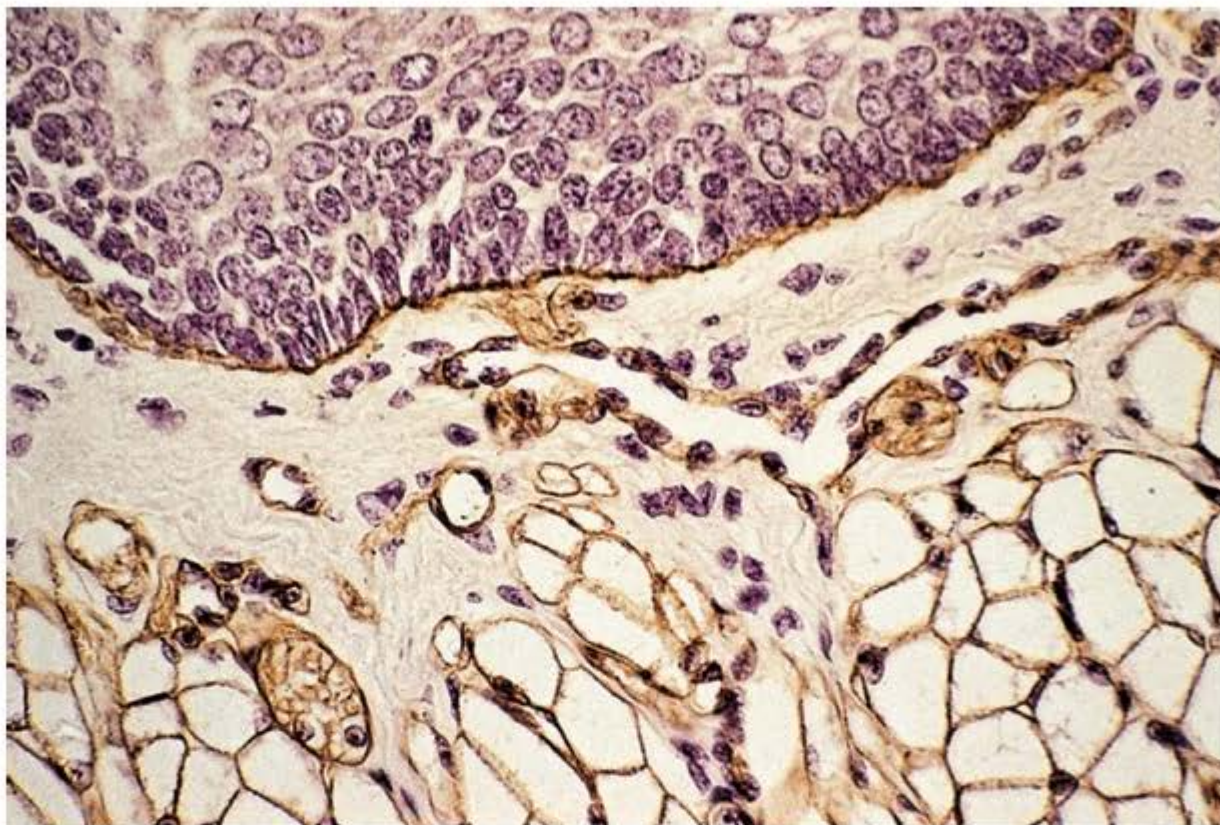



Figura 5.32 Reação imunocitoquímica que mostra a distribuição de laminina nas lâminas basais da membrana epitelial, capilares sanguíneos, fibras nervosas do músculo estriado da língua. (Médio aumento.)

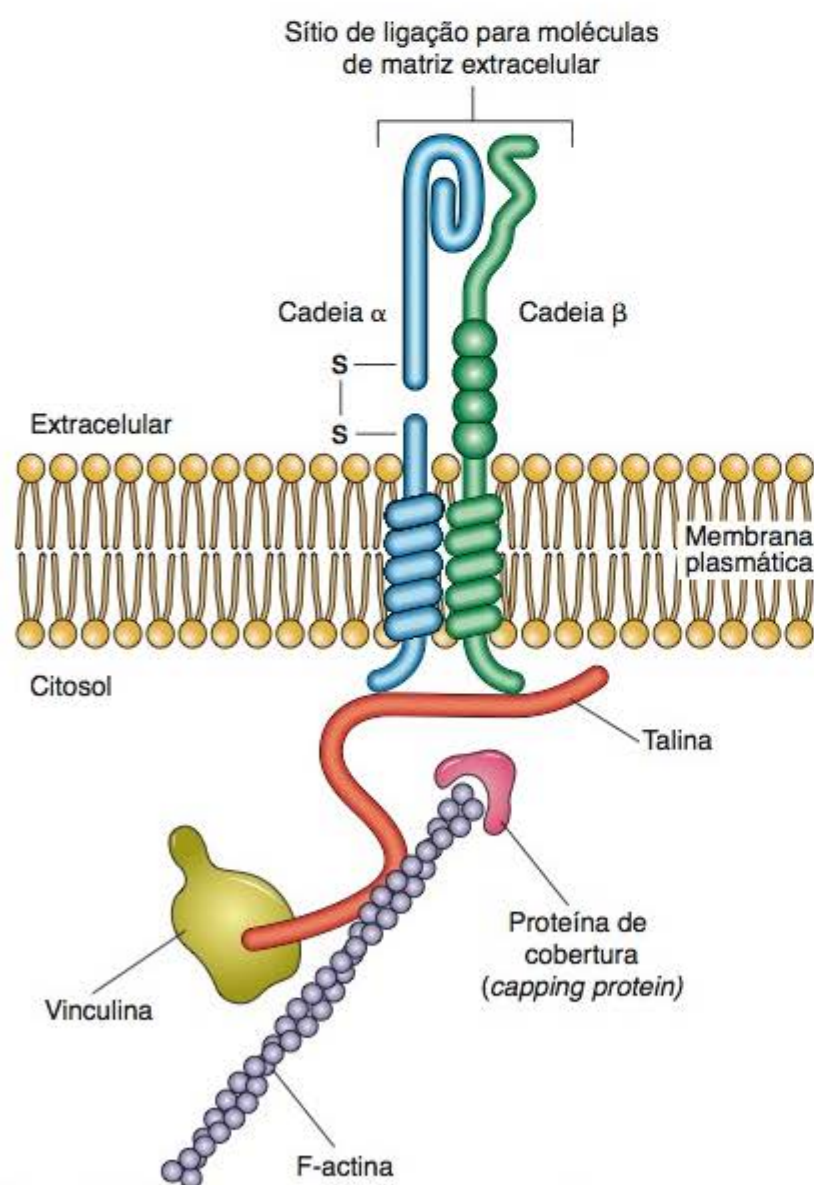



Figura 5.33 Desenho esquemático que mostra a estrutura da integrina, um receptor de superfície celular para componentes de matriz extracelular (MEC), e suas interações. A integrina funciona como um elo transmembrânico que se liga, por meio de seu domínio extracelular, a moléculas da MEC, e pelo seu domínio citoplasmático, via α-actinina, a filamentos de actina (citoesqueleto). A integrina é um heterodímero formado de cadeias alfa e beta.

fora do vaso como no seu interior, em concentrações muito semelhantes. A pressão coloidosmótica exercida pelos íons e moléculas pequenas é aproximadamente igual dentro e fora dos capilares, anulando-se mutuamente. Como as macromoléculas proteicas não passam para o espaço extracelular do conjuntivo, a pressão osmótica (coloidosmótica) que elas exercem no interior dos capilares não é contrabalançada por pressão semelhante existente fora do capilar.

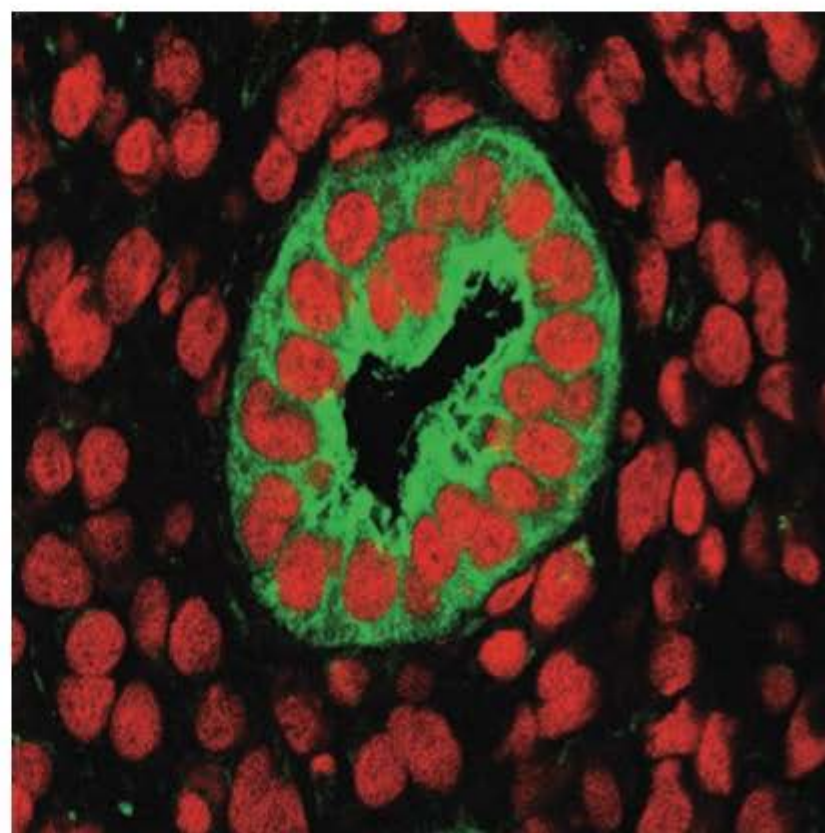



Figura 5.34 Imunofluorescência mostrando a integrina alfa-2 (*verde*) disposta na superfície apical e basal de uma glândula uterina de camundongo. Os núcleos (*vermelho*) foram corados com o corante fluorescente iodeto de propídio. (Cortesia de F. Costa e P. Abrahamsohn. Médio aumento.)

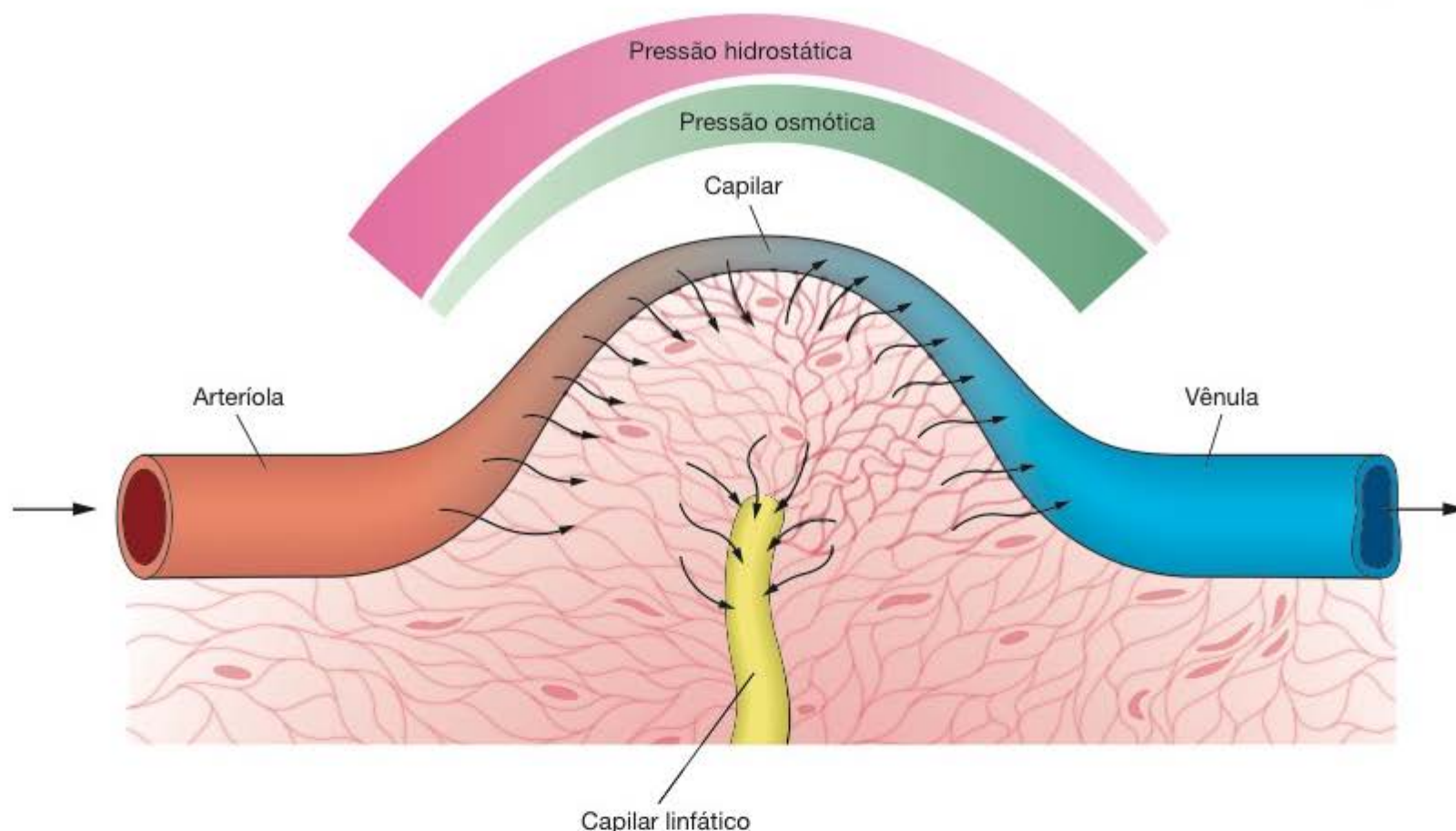



Figura 5.35 Movimento dos fluidos através do tecido conjuntivo. Observe que ocorre diminuição da pressão hidrostática da porção arterial para a porção venosa terminal dos vasos capilares (porção superior da figura). Os fluidos deixam os capilares através da porção arterial e penetram outra vez nos capilares através de sua porção venosa terminal. Algum líquido remanescente é drenado pelos capilares linfáticos.

Em condições normais, a água passa pela parede dos capilares para os tecidos adjacentes, através da sua porção arterial, isto é, na porção do capilar que se continua com a arteríola. Essa saída de água é consequência do fato de que neste local a pressão hidrostática supera a pressão coloidosmótica. A pressão hidrostática, entretanto, diminui ao longo do capilar, sendo mínima na extremidade venosa, isto é, na extremidade em que o capilar se continua com uma vênula. Enquanto a pressão hidrostática do sangue cai, a pressão coloidosmótica aumenta, como consequência da saída de água, o que acarreta uma concentração progressiva das proteínas do plasma sanguíneo. O aumento da concentração das proteínas, associado à queda da pressão hidrostática, faz com que, na parte venosa do capilar, a pressão osmótica prevaleça sobre a pressão hidrostática, atraindo água para o interior do capilar.

Em resumo, na metade arterial dos capilares passa água destes para o conjuntivo, e na metade venosa dos capilares a água passa do conjuntivo para os capilares, voltando para o sangue (Figura 5.35). Por meio desse mecanismo, os metabólitos circulam no tecido conjuntivo, alimentando as células.

A quantidade de água que volta para o sangue é menor do que aquela que saiu dos capilares. A água que permanece no tecido conjuntivo retorna ao sangue através dos vasos linfáticos. Os menores vasos linfáticos são os capilares linfáticos, os quais se originam no tecido conjuntivo como vasos de fundo cego (ver Capítulo 11). Os vasos linfáticos drenam para vasos sanguíneos situados na base do pescoço.

Existe um equilíbrio entre a quantidade de água que entra e sai da substância intercelular, consequentemente, existe muito pouca quantidade de água livre no tecido.

Histologia aplicada

O edema resulta do acúmulo de água nos compartimentos extracelulares. A água da substância intercelular do tecido conjuntivo vem do sangue, passando pelas paredes dos capilares sanguíneos e acumulando-se nas regiões intercelulares dos tecidos. Embora a parede dos capilares seja pouco permeável a macromoléculas, ela possibilita a passagem de água e pequenas moléculas, incluindo proteínas de baixo peso molecular.

Em várias situações patológicas a quantidade de fluidos nos tecidos pode estar aumentada consideravelmente, causando o edema. O edema pode ser visto em cortes de tecidos como áreas com espaços aumentados causados pelo aumento de líquido entre os componentes do tecido conjuntivo. Macroscopicamente, o edema é caracterizado por um aumento do volume que cede facilmente a uma pressão localizada, causando uma depressão que rapidamente desaparece (edema mole).

O edema pode resultar da obstrução de ramos venosos ou linfáticos, ou ainda da diminuição do fluxo sanguíneo, em consequência, por exemplo, de insuficiência cardíaca congestiva. Também decorre de obstrução dos vasos linfáticos, como em algumas parasitoses (p. ex., na filariose) e nas metástases dos tumores malignos.

Outra causa de edema é a desnutrição crônica, mais especialmente a deficiência proteica. A falta de proteínas na alimentação acarreta deficiência de proteínas plasmáticas, com consequente queda na pressão coloidosmótica e acúmulo de água no tecido conjuntivo.

O edema ainda pode ocorrer pelo aumento da permeabilidade vascular do endotélio de vênulas pós-capilares em resposta a agressões químicas e mecânicas ou por liberação de certas substâncias produzidas pelo organismo (p. ex., histamina).

▸ Tipos de tecidos conjuntivos

Há diversas variedades de tecidos conjuntivos, formados pelos componentes básicos já descritos (células e matriz extracelular). Os nomes dados a esses vários tipos de tecidos refletem o seu componente predominante ou a organização estrutural do tecido. A Figura 5.36 apresenta os principais tipos de tecido conjuntivo.

▪ Tecido conjuntivo propriamente dito

Há duas classes de tecidos conjuntivos propriamente ditos: o frouxo e o denso (Figura 5.37).

O tecido **conjuntivo frouxo** suporta estruturas normalmente sujeitas a pressão e atritos pequenos. É um tecido conjuntivo muito comum que preenche espaços entre grupos de células musculares, suporta células epiteliais e forma camadas em torno dos vasos sanguíneos. É também encontrado nas papilas da derme, na hipoderme, nas membranas serosas que revestem as cavidades peritoneais e pleurais e nas glândulas.

O tecido conjuntivo frouxo (Figura 5.38A) contém todos os elementos estruturais típicos do tecido conjuntivo propriamente dito, não havendo, entretanto, nenhuma predominância de qualquer dos componentes. As células mais numerosas são os fibroblastos e macrófagos, mas todos os outros tipos celulares do tecido conjuntivo também estão presentes, além de fibras dos sistemas colágeno e elástico. O tecido conjuntivo frouxo tem uma consistência delicada, é flexível, bem vascularizado e não muito resistente a trações.

Tecido **conjuntivo denso** é adaptado para oferecer resistência e proteção aos tecidos. É formado pelos mesmos componentes encontrados no tecido conjuntivo frouxo, entretanto, existem menos células e uma clara predominância de fibras colágenas (Figura 5.38B). O tecido conjuntivo denso é menos flexível e mais resistente à tensão que o tecido conjuntivo frouxo. Quando as fibras colágenas são organizadas em feixes sem uma orientação definida, o tecido chama-se **denso não modelado**. Neste tecido, as fibras formam uma trama tridimensional, o que lhes confere certa resistência às trações exercidas em qualquer direção. Este tipo de tecido é encontrado, por exemplo, na derme profunda da pele.

Figura 5.36 Esquema da classificação dos principais tipos de tecido conjuntivo, os quais são discutidos nos capítulos indicados.

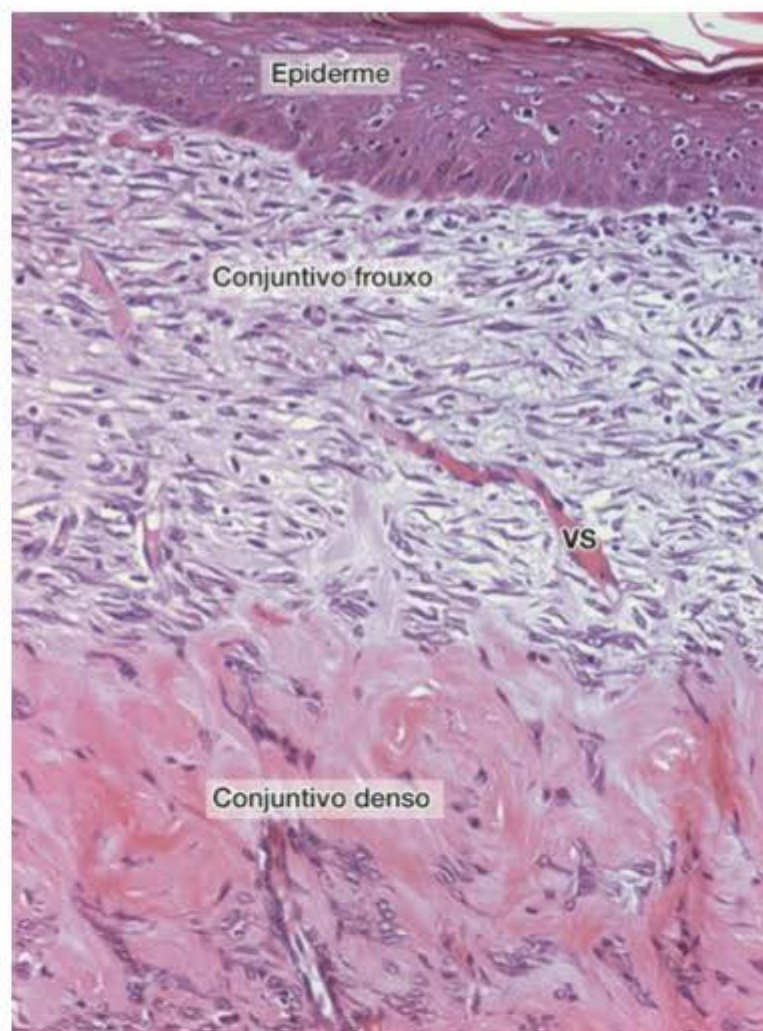



Figura 5.37 Corte histológico de pele de rato em fase de cicatrização pós-lesão. O tecido conjuntivo da derme superficial (abaixo da epiderme) foi formado logo após a lesão, e é do tipo conjuntivo frouxo. Nessa área, os fibroblastos são abundantes e predominam em relação às fibras de colágeno. A derme mais profunda é constituída por um tecido conjuntivo denso não modelado (típico da derme íntegra) caracterizado por conter poucos fibroblastos e muitas fibras espessas de colágeno orientadas em diferentes direções. vs, vaso sanguíneo. (Coloração: hematoxilina-eosina. Médio aumento. Imagem de T.M.T. Zorn.)

O tecido **denso modelado** apresenta feixes de colágeno paralelos uns aos outros e alinhados com os fibroblastos. Trata-se de um conjuntivo que formou suas fibras colágenas em resposta às forças de tração exercidas em um determinado sentido. Neste caso, os fibroblastos, em resposta a forças que normalmente atuam sobre os tecidos, orientam as fibras que produzem de modo a oferecer o máximo de resistência a estas forças (Figura 5.39).

Os tendões representam o exemplo típico de conjuntivo denso modelado. São estruturas alongadas e cilíndricas que conectam os músculos estriados aos ossos. Em virtude de sua riqueza em fibras colágenas, os tendões são estruturas brancas e inextensíveis. Eles são formados por feixes densos e paralelos de colágeno separados por muito pouca quantidade de substância fundamental. As células do tendão podem ser morfologicamente classificadas como fibrócitos, uma vez que contêm núcleos alongados paralelos às fibras de colágeno e o citoplasma delgado com poucos prolongamentos, os quais frequentemente envolvem feixes de colágeno (Figura 5.40). O citoplasma destas células raramente é visto ao microscópio de luz.

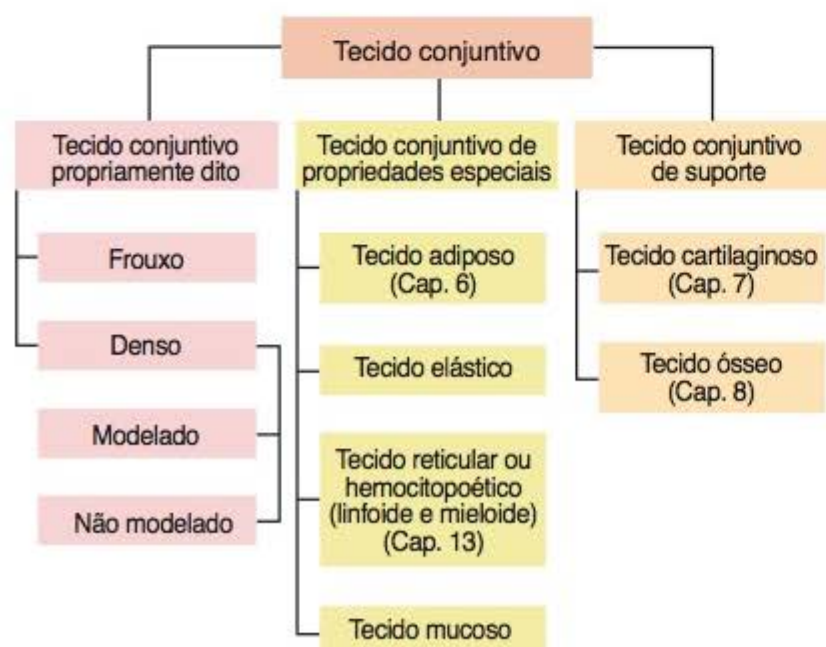
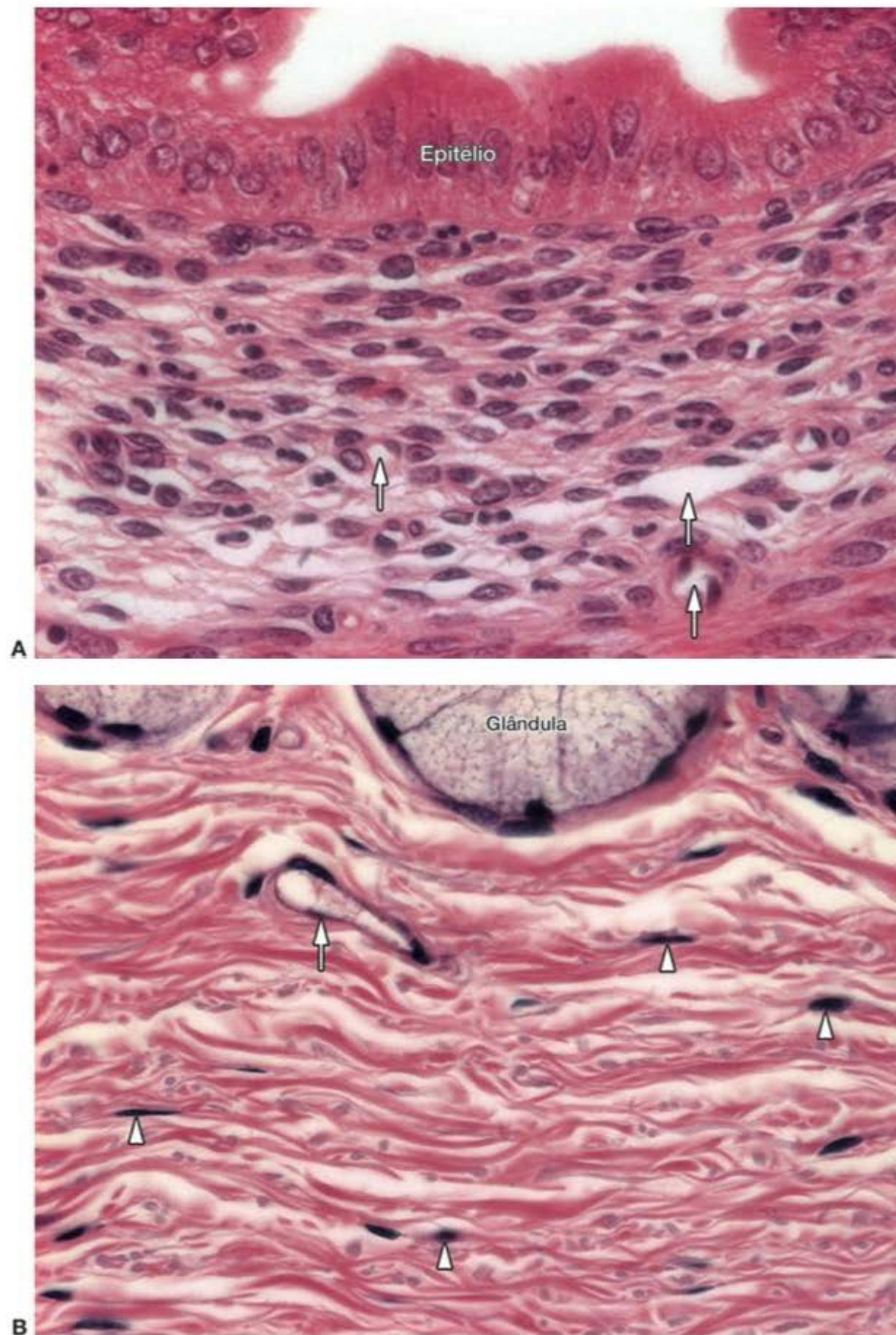



Figura 5.38 **A.** Corte histológico de útero de camundongo mostrando o endométrio (constituído por epitélio e tecido conjuntivo frouxo). Muitos núcleos de fibroblastos podem ser vistos distribuídos aleatoriamente entre as fibras de colágeno. Pequenos vasos sanguíneos (*setas*). (Coloração: hematoxilina-eosina. Médio aumento.) **B.** Corte histológico de esôfago de rato mostrando tecido conjuntivo denso não modelado. Esta figura mostra núcleos de fibroblastos (*pontas de seta*). Como essas células estão pressionadas pelas fibras de colágeno, o citoplasma nem sempre pode ser distinguido entre as fibras. Pequeno vaso sanguíneo (*seta*) é observado. (Coloração: hematoxilina-eosina. Médio aumento. Imagem de T.M.T. Zorn.)

Os feixes de colágeno do tendão (**feixes primários**) se agregam em feixes maiores (**feixes secundários**) que são envolvidos por tecido conjuntivo frouxo contendo vasos sanguíneos e nervos. Finalmente, o tendão é envolvido externamente por uma bainha de conjuntivo denso. Em alguns tendões esta bainha é dividida em duas camadas: uma presa ao tendão e a outra ligada a estruturas adjacentes. Entre essas duas camadas forma-se uma cavidade revestida por células achatadas de origem mesenquimal, que contém um líquido viscoso semelhante ao líquido sinovial das articulações, o qual contém água, proteínas, glicosaminoglicanos, glicoproteínas e íons. Esse líquido atua como um lubrificante que facilita o deslizamento do tendão no interior da bainha.

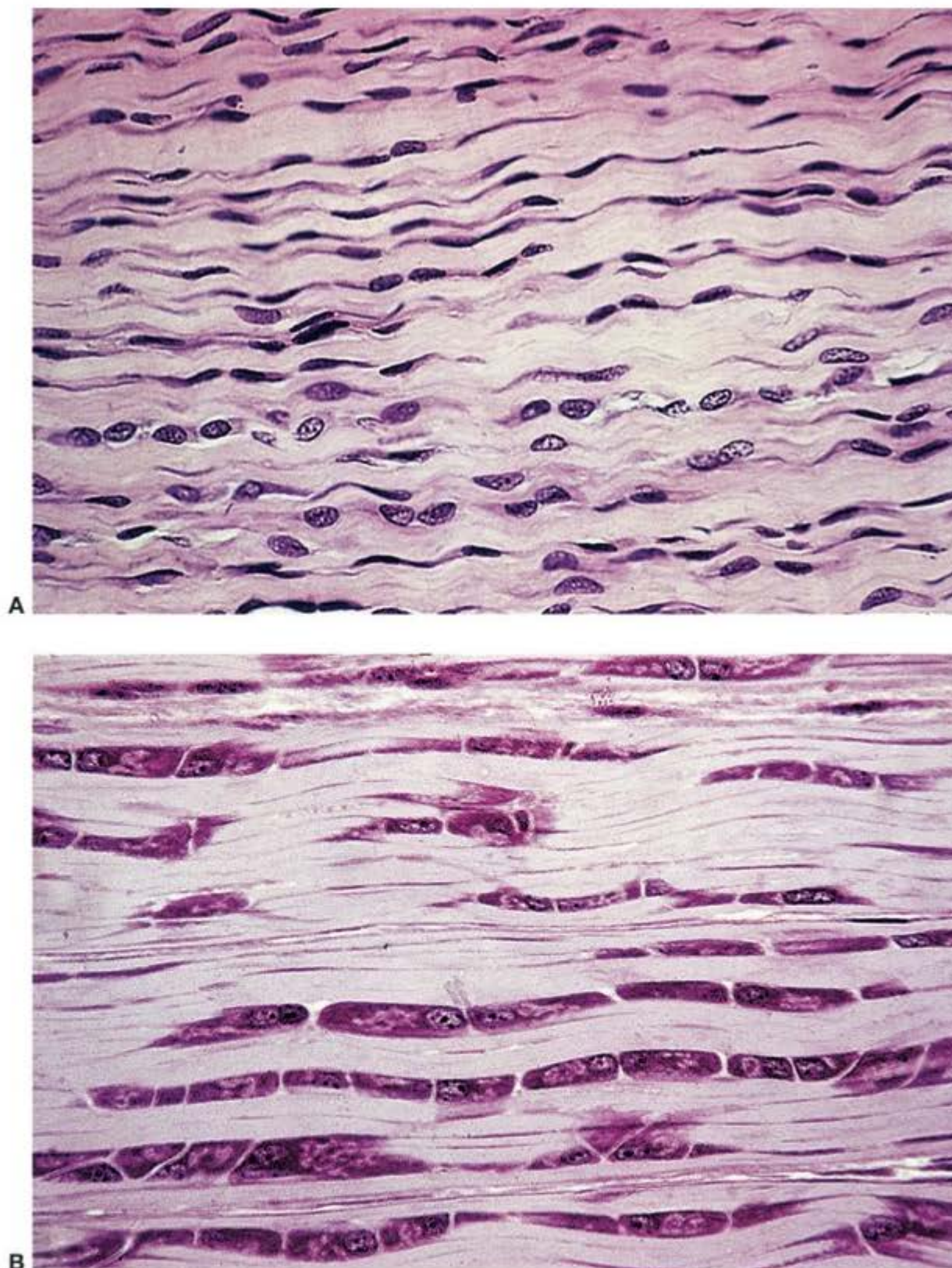



Figura 5.39 Corte longitudinal de tecido conjuntivo denso modelado de tendão. **A.** feixes espessos e paralelos de fibrilas de colágeno preenchem os espaços entre os fibroblastos alongados. **B.** Grande aumento mostrando melhor o arranjo dos fibroblastos, que é paralelo aos feixes de fibras de colágeno. (Pararosanilina e azul de toluidina.)

▪ Tecido elástico

O tecido elástico é composto por feixes espessos e paralelos de fibras elásticas. O espaço entre as fibras é ocupado por fibras delgadas de colágeno e fibrócitos. A abundância de fibras elásticas neste tecido lhe confere uma cor amarela típica e grande elasticidade. O tecido elástico não é muito frequente no organismo e está presente nos ligamentos amarelos da coluna vertebral e no ligamento suspensor do pênis.

▪ Tecido reticular

O tecido reticular é muito delicado e forma uma rede tridimensional que suporta as células de alguns órgãos. É constituído por fibras reticulares intimamente associadas a fibroblastos especializados chamados de **células reticulares** (Figura 5.41). O tecido reticular provê uma estrutura arquitetônica tal que cria um ambiente especial para órgãos linfoides e hematopoéticos (medula óssea, linfonodos e nódulos linfáticos e baço). As células reticulares estão dispersas ao longo da matriz e cobrem parcialmente, com seus prolongamentos citoplasmáticos, as fibras reticulares e a substância fundamental. O resultado deste arranjo é a formação de estrutura trabeculada semelhante a uma esponja (Figura 5.41), dentro da qual as células e fluidos se movem livremente.

Ao lado das células reticulares encontram-se células do sistema fagocitário mononuclear que estão estrategicamente dispersas ao longo das trabéculas. Estas células fun-

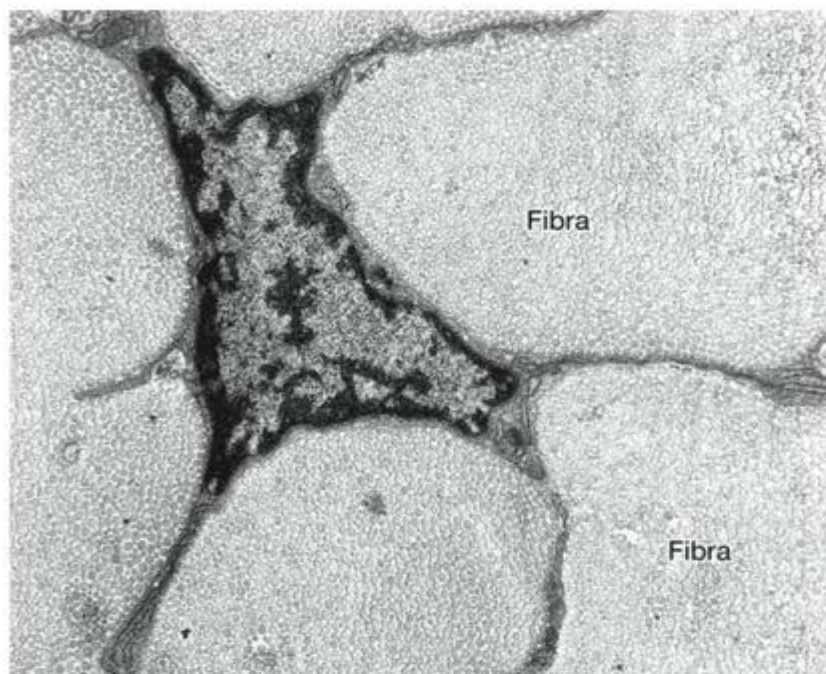



Figura 5.40 Micrografia eletrônica de corte transversal de tendão. Trata-se de uma imagem muito rara na qual o citoplasma dos fibrócitos é observável neste tipo de estrutura. O escasso citoplasma dos fibrócitos é dividido em numerosos prolongamentos citoplasmáticos finos que se interpõem entre as fibrilas de colágeno. Observe que as fibras espessas de colágeno vistas ao microscópio de luz são formadas por fibrilas paralelas de colágeno de vários diâmetros. (Médio aumento.)

Figura 5.41 Ilustração do tecido conjuntivo reticular mostrando apenas as células reticulares e as fibras (as células livres não estão representadas). As fibras reticulares são envolvidas pelo citoplasma das células reticulares; as fibras, entretanto, são extracelulares, separadas do citoplasma pela membrana plasmática da célula. No interior dos espaços (seios) as células e os fluidos tissulares se movimentam livremente.

cionam monitorando o fluxo de materiais que passa lentamente através de espaços semelhantes a seios, removendo organismos invasores por fagocitose.

▪ Tecido mucoso

O tecido mucoso tem consistência gelatinosa graças à preponderância de matriz fundamental composta predominantemente de ácido hialurônico com pouquíssimas fibras. As principais células desse tecido são os fibroblastos. O tecido mucoso é o principal componente do cordão umbilical, no qual ele é referido como **geleia de Wharton** (Figura 5.42). Encontra-se também na polpa jovem dos dentes.

Figura 5.42 O tecido mucoso de um embrião mostra os fibroblastos imersos em matriz extracelular muito frouxa composta predominantemente de ácido hialurônico (glicosaminoglicano da matriz fundamental). (Hematoxilina-eosina. Médio aumento.)

▸ Bibliografia

Deyl Z, Adam M: *Connective Tissue Research: Chemistry, Biology and Physiology.* Liss, 1981.

Gay S, Miller EJ: *Collagen in the Physiology and Pathology of Connective Tissue.* Gustav Fischer, 1978.

Greca CP, Nader H, Dietrich CP, Abrahamsohn P, Zorn TM: Ultrastructural cytochemical characterization of collagen-associated proteoglicans in the endometrium of mice. *The Anat Rec*, **259**:413, 2000.

Hay ED (editor): *Cell Biology of Extracellular Matrix,* 2nd ed. Plenum, 1991.

Hogaboam C, Kunkel SL *et al.*: Novel role of transmembrane SCF for mast cell activation and eotaxin production in mast cell-fibroblast interaction. *J Immunol,* **160**:6166, 1998.

Jamur MC *et al.*: Identification and isolation of rat bone marrow-derived mast cells using the mast cell-specific monoclonal antibody AA4. *J Histochem Cytochem*, **49** (2):228, 2001.

Junqueira LCU *et al.*: Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. *Histochem J*, **11**:447, 1979.

Junqueira LCU, Montes GS: Biology of collagen proteoglycan interaction. *Arch Histol Jpn*, **6**:589, 1983.

Kefalides NA *et al.*: Biochemistry and metabolism of basement membranes. *Int Rev Cytol*, **1**:167, 1979.

Krstic RV: *Illustrated Encyclopedia of Human Histology.* Springer-Verlag, 1984.

Mathews MB: *Connective Tissue, Macromolecular Structure and Evolution.* Springer-Verlag, 1975.

Mercalafe DD, Baram D, Mekori Y: Mast cells. *Physiol Reviews*, **77**:1033, 1997.

Montes GS *et al.*: Collagen distribution in tissues. In: *Ultrastructure of the Connective Tissue Matrix.* Ruggieri A, Motta PM (editors). Martinus Nijhoff, 1984.

Montes GS, Junqueira LCU: The use of the picrosirius-polarization method for the study of biopathology of collagen. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, **86**(suppl):1, 1991.

Prockop DJ *et al.*: The biosynthesis of collagen and its disorders. *N Engl J Med*, **01**:13, 1979.

Sandberg LB *et al.*: Elastin structure, biosynthesis, and relation to disease state. *N Engl J Med,* **4**:556, 1981.

Van Furth R (editor): *Mononuclear Phagocytes: Functional Aspects.* 2 vols. Martinus Nijhoff, 1980.

Yamada KM, Miyamoto S: Integrin transmembrane signaling and cytoskeletal control. *Curr Opin Cell Biol,* **143**:2323, 1995.

6 Tecido Adiposo

▸ Introdução

O tecido adiposo é um tipo especial de conjuntivo no qual se observa predominância de células adiposas (**adipócitos**). Essas células podem ser encontradas isoladas ou em pequenos grupos no tecido conjuntivo frouxo, porém a maioria delas forma grandes agregados, constituindo o tecido adiposo distribuído pelo corpo. Em pessoas de peso normal, o tecido adiposo representa de 20 a 25% do peso corporal na mulher e de 15 a 20% no homem.

O tecido adiposo é o maior depósito corporal de energia, sob a forma de triglicerídios. As células hepáticas e o músculo esquelético também acumulam energia, mas sob a forma de glicogênio. Como os depósitos de glicogênio são menores, os grandes depósitos de triglicerídios do tecido adiposo são as principais reservas de energia do organismo. Os triglicerídios são mais eficientes como reserva energética porque fornecem 9,3 kcal/g contra apenas 4,1 kcal/g fornecidas pelo glicogênio. Os triglicerídios do tecido adiposo não são depósitos estáveis, porém se renovam continuamente, e o tecido é muito influenciado por estímulos nervosos e hormonais. Além do papel energético, o tecido adiposo tem outras funções. Localizado sob a pele, modela a superfície, sendo em parte responsável pelas diferenças de contorno entre os corpos da mulher e do homem. Forma também coxins absorventes de choques, principalmente na planta dos pés e na palma das mãos. Como as gorduras são más condutoras de calor, o tecido adiposo contribui para o isolamento térmico do organismo. Além disso, preenche espaços entre outros tecidos e auxilia a manter determinados órgãos em suas posições normais. O tecido adiposo tem também atividade secretora, sintetizando diversos tipos de moléculas.

Há duas variedades de tecido adiposo, que apresentam distribuição no corpo, na estrutura, na fisiologia e em patologia diferentes. Uma variedade é o **tecido adiposo comum, amarelo ou unilocular**, cujas células, quando completamente desenvolvidas, contêm apenas uma gotícula de gordura que ocupa quase todo o citoplasma, e a outra é o **tecido adiposo pardo**, ou **multilocular**, formado por células que contêm numerosas gotículas lipídicas e muitas mitocôndrias.

▸ Tecido adiposo unilocular

A cor do tecido unilocular varia entre o branco e o amarelo-escuro, dependendo da dieta. Essa coloração deve-se principalmente ao acúmulo de carotenos dissolvidos nas gotículas de gordura. Praticamente todo o tecido adiposo encontrado em humanos adultos é do tipo unilocular (Figura 6.1); seu acúmulo em determinados locais é influenciado pelo sexo e pela idade do indivíduo.

Esse tecido forma o **panículo adiposo**, camada disposta sob a pele, e que é de espessura uniforme por todo o corpo do recém-nascido. Com a idade, o panículo adiposo tende a desaparecer de certas áreas, desenvolvendo-se em outras. Essa deposição seletiva de gorduras é regulada, principalmente, pelos hormônios sexuais e pelos hormônios produzidos pela camada cortical da glândula adrenal.

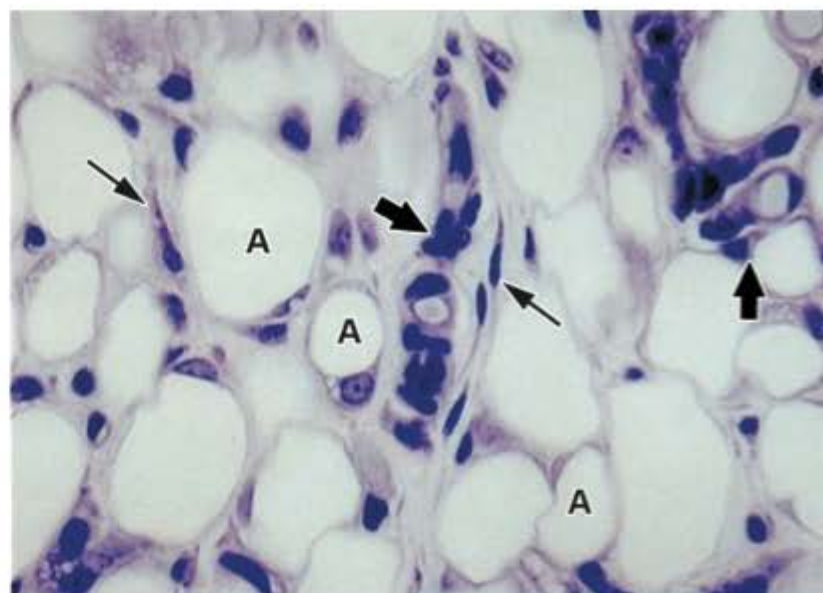



Figura 6.1 Fotomicrografia de tecido adiposo unilocular. As *setas finas* indicam fibroblastos do tecido conjuntivo de sustentação. As *setas espessas* apontam vasos sanguíneos. A, Célula adiposa. (Coloração pela hematoxilina. Médio aumento.)

As células adiposas uniloculares são grandes, medindo em geral 50 a 150 μm de diâmetro. Quando isoladas, essas células são esféricas, tornando-se poliédricas no tecido adiposo pela compressão recíproca. A gotícula lipídica é removida pelos solventes orgânicos, utilizados na técnica histológica. Por isso, nos cortes histológicos comuns, cada célula mostra apenas uma delgada camada de citoplasma, como se fosse um anel, em torno do espaço deixado pela gotícula lipídica removida (Figura 6.2). A demonstração dos lipídios pode ser feita nos cortes histológicos obtidos por congelação, sem a passagem dos tecidos nos solventes de lipídios, e corados com sudan III (alaranjado) ou sudan black. Nos preparados histológicos comuns, as finas camadas de citoplasma restantes após a remoção dos triglicerídios frequentemente se rompem, distorcendo a estrutura do tecido. O microscópio eletrônico mostrou que, além da gotícula lipídica principal, existem outras muito menores. Todas essas gotículas, independentemente do tamanho, são desprovidas de membrana envolvente. Cada célula adiposa é envolvida por uma lâmina basal, e sua membrana plasmática mostra numerosas vesículas de pinocitose.

O tecido unilocular apresenta septos de conjuntivo, que contêm vasos e nervos. Desses septos partem fibras reticulares (colágeno III) que sustentam as células adiposas.

A vascularização do tecido adiposo é muito abundante quando se considera a pequena quantidade de citoplasma funcionante. A relação volume de capilar sanguíneo/volume de citoplasma é maior no tecido adiposo do que no músculo estriado, por exemplo.

A remoção dos lipídios, nos casos de necessidade energética, não se faz por igual em todos os locais. Primeiro, são mobilizados os depósitos subcutâneos, os do mesentério e os retroperitoneais, enquanto o tecido adiposo localizado nos coxins das mãos e dos pés resiste a longos períodos de desnutrição.

Para saber mais

Deposição e mobilização dos lipídios

Os lipídios armazenados nas células adiposas são principalmente triglicerídios, isto é, ésteres de ácidos graxos e glicerol. Os triglicerídios armazenados originam-se da seguinte maneira:

- Absorvidos da alimentação e trazidos até as células adiposas como triglicerídios dos quilomícrons
- Oriundos do fígado e transportados até o tecido adiposo, sob a forma de triglicerídios constituintes das lipoproteínas de pequeno peso molecular, ou VLDL (*very low density lipoproteins*)
- Da síntese nas próprias células adiposas, a partir da glicose.

Os quilomícrons são partículas cujo diâmetro pode alcançar 3 μm, formadas pelas células epiteliais do intestino delgado, a partir dos nutrientes absorvidos. São constituídos por 90% de triglicerídios e pequenas quantidades de colesterol, fosfolipídios e proteínas. Após deixarem as células epiteliais, os quilomícrons penetram nos capilares linfáticos do intestino e são levados pela corrente linfática, atingindo, posteriormente, o sangue, que os distribui por todo o organismo. Nos capilares sanguíneos do tecido adiposo, graças à enzima lipase lipoproteica, produzida pelas células adiposas, ocorre a hidrólise dos quilomícrons e das lipoproteínas (VLDL) plasmáticas, com liberação de seus componentes, ácidos graxos e glicerol, que se difundem para o citoplasma das células adiposas, no qual se recombinam para formar novas moléculas de triglicerídios, que são depositadas (Figura 6.3). As células adiposas podem sintetizar ácidos graxos e glicerol a partir de glicose, processo que é acelerado pela insulina. Esse hormônio estimula também a penetração da glicose na célula adiposa (e em outras células também).

Quando necessária, a hidrólise dos triglicerídios é desencadeada principalmente pela norepinefrina. Este neurotransmissor é liberado pelas terminações pós-ganglionares dos nervos simpáticos do tecido adiposo e captado por receptores da membrana dos adipócitos que ativam a lipase sensível a hormônio (intracelular), promovendo a liberação de ácidos graxos e glicerol, que se difundem para os capilares do tecido adiposo. Os ácidos graxos, que são quase insolúveis na água, ligam-se à parte hidrofóbica das moléculas de albumina do plasma sanguíneo (Figura 6.3) e são transportados para outros tecidos, nos quais serão utilizados como fonte de energia. O glicerol, muito solúvel no plasma, é captado pelo fígado e reaproveitado.

Figura 6.2 Corte de tecido adiposo unilocular de um mamífero jovem. As *setas* indicam núcleos de adipócitos (células adiposas) comprimidos contra a membrana celular pela pressão dos lipídios. Os *asteriscos* estão sobre o tecido conjuntivo de sustentação. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

Após períodos de alimentação muito deficiente em calorias, o tecido adiposo unilocular perde quase toda a sua gordura e se transforma em um tecido com células poligonais ou fusiformes, com raras gotículas lipídicas.

O tecido adiposo unilocular é também um órgão secretor. Sintetiza várias moléculas como **leptina**, que são transportadas pelo sangue, e a **lipase lipoproteica** já mencionada, que fica ligada à superfície das células endoteliais dos capilares sanguíneos situados em volta dos adipócitos. A **leptina** é um hormônio proteico constituído por 164 aminoácidos. Diversas células no cérebro e em outros órgãos têm receptores para leptina. Essa molécula participa da regulação da quantidade de tecido adiposo no corpo e da ingestão de alimentos. A leptina atua principalmente no hipotálamo, diminuindo a ingestão de alimentos e aumentando o gasto de energia.

Para saber mais

Inervação do tecido adiposo

O tecido adiposo unilocular e o multilocular são inervados por fibras simpáticas do sistema nervoso autônomo (Capítulo 9). No tecido unilocular, as terminações nervosas são encontradas na parede dos vasos sanguíneos, e apenas alguns adipócitos são inervados. Já no tecido multilocular as terminações nervosas simpáticas atingem diretamente tanto os vasos sanguíneos como as células adiposas. O sistema nervoso autônomo (simpático) desempenha importante papel na mobilização das gorduras quando o organismo é sujeito a atividades físicas intensas, jejuns prolongados ou ao frio.

Histogênese do tecido adiposo unilocular

As células adiposas uniloculares se originam no embrião, a partir de células derivadas do mesênquima, os **lipoblastos**. Essas células são parecidas com os fibroblastos, porém logo acumulam gordura no seu citoplasma. As gotículas lipídicas são inicialmente separadas umas das outras, porém muitas se fundem, formando a gotícula única característica da célula adiposa unilocular (Figura 6.4).

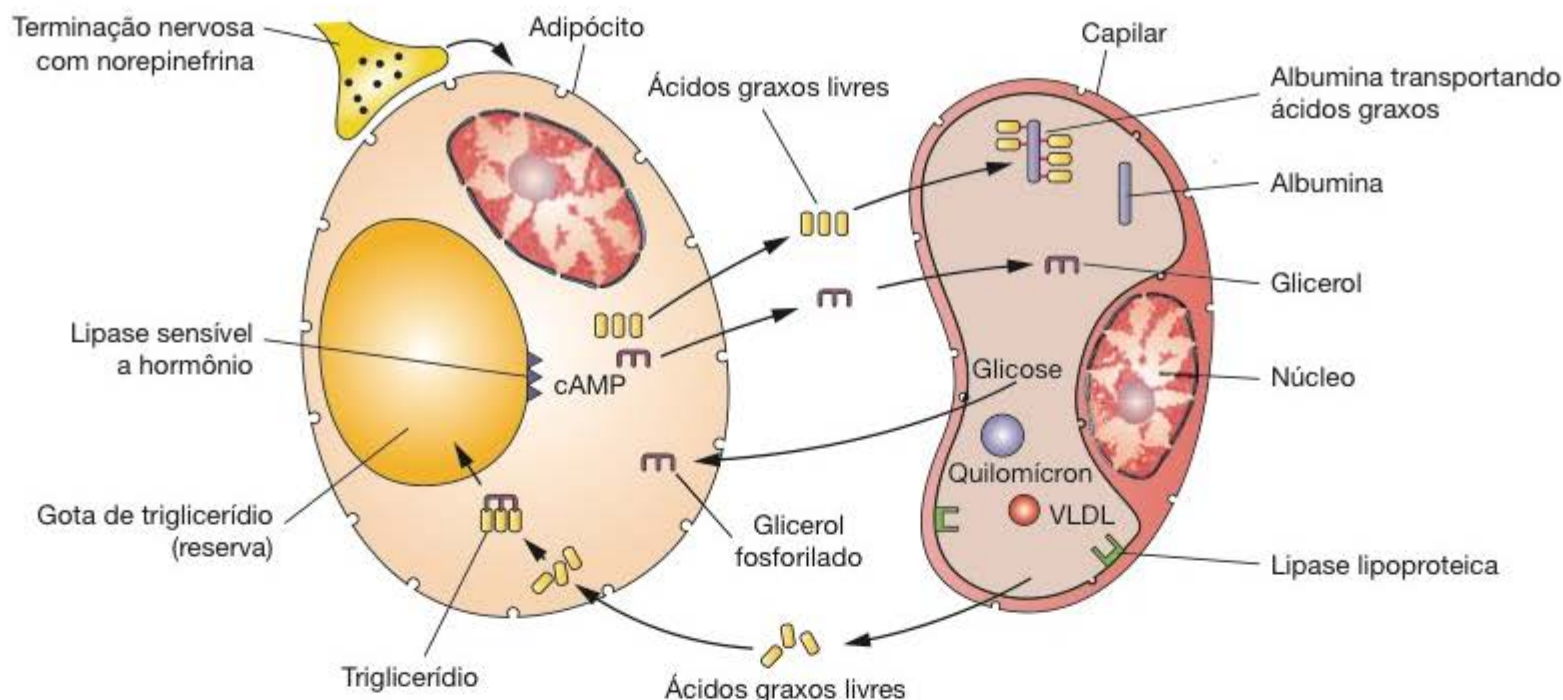



Figura 6.3 Processos de deposição e remoção de lipídios nos adipócitos. Os triglicerídios são transportados do intestino e do fígado principalmente sob a forma de quilomícrons e outras lipoproteínas, como as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL, *very low density lipoproteins*). Nos capilares do tecido adiposo essas lipoproteínas são atacadas pela enzima lipase lipoproteica, liberando ácidos graxos e glicerol. Essas duas moléculas se difundem do capilar para o citoplasma do adipócito, onde formam triglicerídios que são depositados até serem necessários. Norepinefrina liberada nas terminações nervosas estimula o sistema intracelular de AMP cíclico (cAMP) que ativa a lipase sensível a hormônio. Essa lipase hidrolisa os triglicerídios armazenados, formando-se ácidos graxos livres e glicerol. Essas duas substâncias se difundem para o interior do capilar, no qual os ácidos graxos se ligam à porção hidrofóbica das moléculas de albumina para serem distribuídos para tecidos distantes, em que serão utilizados como fonte de energia. O glicerol permanece livre no sangue e será captado principalmente pelo fígado.

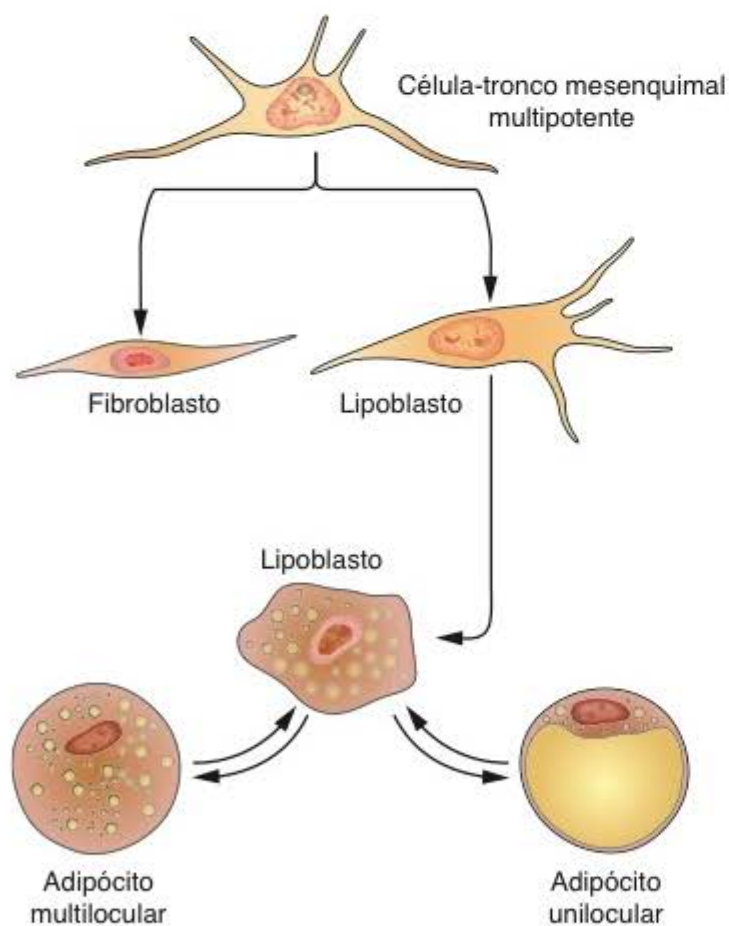



Figura 6.4 Origem e desenvolvimento das células adiposas. A célula mais superior é uma célula mensenquimal indiferenciada que, além de formar outros tipos celulares, dá origem aos fibroblastos (*esquerda*) e aos lipoblastos (*direita*). Os lipoblastos diferenciam-se em células adiposas. Quando a gordura é mobilizada para atender às necessidades metabólicas do organismo, as células adiposas maduras podem voltar a apresentar apenas algumas gotículas em seu citoplasma. Nesse caso ela volta a um estágio pelo qual passou durante a histogênese (*setas nos dois sentidos*). As células não foram desenhadas na mesma escala. A célula adiposa madura é maior em relação às outras células mostradas no desenho.

Histologia aplicada

Obesidade

Essencialmente, a obesidade é um desequilíbrio dos sistemas reguladores do peso corpóreo para o qual contribuem fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Ela resulta da ingestão de calorias acima das necessidades para as atividades normais do indivíduo. Para fins práticos, considera-se obesa a pessoa com 20% ou mais acima do peso considerado normal para sua altura, de acordo com tabelas de peso muito difundidas. Em contrapartida, o índice de massa corpórea é melhor para se estimar a extensão da obesidade. Esse índice é determinado dividindo-se o peso em kg pelo quadrado da altura em metro. O valor normal é de 20 a 25. O índice de massa corpórea também é muito usado para avaliar o estado de desnutrição. Nos países desenvolvidos a obesidade é mais frequente do que todas as deficiências alimentares somadas. Em adultos, a obesidade geralmente se deve a um aumento na quantidade de triglicerídios depositados em cada adipócito unilocular, sem que exista aumento no número de adipócitos. As calorias dos alimentos não gastas nas atividades físicas da pessoa são depositadas nas células adiposas uniloculares. Os obesos, principalmente os com tecido adiposo localizado na região abdominal, são mais propensos a doenças articulares, hipertensão arterial, diabetes, aterosclerose, infarto do miocárdio e isquemia cerebral. A obesidade é um distúrbio altamente prejudicial ao organismo. Em geral, torna mais breve a vida da pessoa e prejudica muito a qualidade de vida.

▶ Tecido adiposo multilocular

O tecido multilocular é também chamado de tecido adiposo pardo, por sua cor característica. Essa cor se deve à vascularização abundante e às numerosas mitocôndrias encontradas em suas células. Por serem ricas em citocro-

Histologia aplicada

Tumores do tecido adiposo unilocular

Os adipócitos uniloculares com frequência originam tumores benignos, os lipomas, geralmente removidos cirurgicamente com grande facilidade. Os tumores malignos dos adipócitos uniloculares, ou lipossarcomas, são muito menos frequentes do que os lipomas, porém de tratamento muito mais difícil porque facilmente formam metástases. Lipossarcomas só costumam aparecer em pessoas com mais de 50 anos de idade.

mos, as mitocôndrias têm cor avermelhada. Ao contrário do tecido unilocular, que é encontrado por quase todo o corpo, o tecido pardo é de distribuição limitada, localizando-se em áreas determinadas. Esse tecido é abundante em animais que hibernam, nos quais foi chamado de **glândula hibernante** (designação inapropriada).

No feto humano e no recém-nascido, o tecido adiposo multilocular apresenta localização bem determinada (Figura 6.5). Como esse tecido não cresce, sua quantidade no adulto é extremamente reduzida.

As células do tecido adiposo multilocular são menores do que as do tecido adiposo unilocular e têm forma poligonal. O citoplasma é carregado de gotículas lipídicas de vários tamanhos (Figuras 6.6 e 6.7) e contém numerosas mitocôndrias, cujas cristas são particularmente longas, podendo ocupar toda a espessura da mitocôndria (Figura 6.7).

No tecido adiposo multilocular, as células tomam um arranjo epitelioide, formando massas compactas em associação com capilares sanguíneos, lembrando as glândulas endócrinas.

Figura 6.6 Fotomicrografia de tecido adiposo multilocular (*parte inferior*); suas células características contêm núcleos esféricos centrais e múltiplas gotículas de lipídios no citoplasma. Para comparação, a *parte superior* da fotomicrografia mostra o tecido unilocular. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

Figura 6.5 Distribuição do tecido adiposo multilocular no feto humano. *Em amarelo:* tecido adiposo multilocular. *Em vinho:* mistura de tecidos multilocular e unilocular. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Merklin RJ: Growth and distribution of human fetal brown fat. *Anat Rec* **178**:637, 1974.)

O tecido adiposo multilocular é especializado na produção de calor, tendo papel importante nos mamíferos que hibernam. Na espécie humana, a quantidade desse tecido só é significativa no recém-nascido, tendo função auxiliar na termorregulação.

Ao ser estimulado pela liberação de norepinefrina nas terminações nervosas abundantes em torno das suas células (Figura 6.6), o tecido adiposo multilocular acelera a lipólise e a oxidação dos ácidos graxos. A oxidação dos ácidos graxos produz calor e não ATP, como a dos tecidos em geral, porque as mitocôndrias do tecido multilocular apresentam, nas suas membranas internas, uma proteína transmembrana chamada **termogenina** ou **UCP 1** (*uncoupling protein* 1). Esta proteína possibilita que os prótons transportados para o espaço intermembranoso voltem para a matriz mitocondrial, sem que passem pelo sistema de ATP sintetase existente nos corpúsculos elementares das mitocôndrias. Em consequência, a energia gerada pelo fluxo de prótons não é usada para sintetizar ATP, sendo dissipada como calor. O calor aquece o sangue contido na extensa

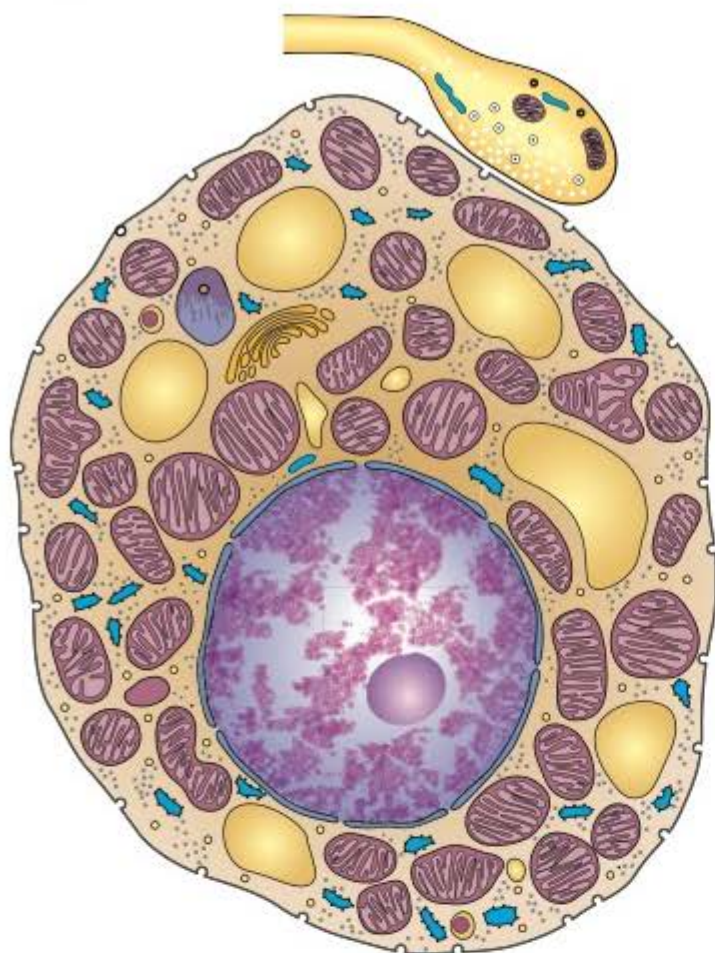



Figura 6.7 Este desenho da ultraestrutura da célula adiposa multilocular mostra uma terminação do sistema nervoso simpático, com vesículas sinápticas contendo material elétron-denso. O citoplasma dessa célula contém muitas mitocôndrias (representadas em vinho), situadas entre as gotículas lipídicas (representadas em amarelo).

rede capilar do tecido multilocular e é distribuído por todo o corpo, aquecendo diversos órgãos.

Nas espécies que hibernam, o despertar da hibernação se deve à ação de estímulos nervosos no tecido multilocular, que, nestes casos, distribuindo calor, estimula ou desperta os tecidos hibernantes.

Em humanos, a função desse tecido está restrita aos primeiros meses de vida pós-natal. Durante esse tempo, o tecido adiposo multilocular produz calor, protegendo o recém-nascido contra o frio.

Histogênese do tecido adiposo multilocular

Sua formação é diferente da observada no tecido unilocular. As células mesenquimais que formam o tecido multilocular tornam-se epitelioides, adquirindo um aspecto de glândula endócrina cordonal, antes de acumularem gordura. Não há neoformação de tecido adiposo multilocular após o nascimento nem ocorre transformação de um tipo de tecido adiposo em outro.

Bibliografia

Angel A *et al.* (editors): *The Adipocyte and Obesity: Cellular and Molecular Mechanisms*. Raven Press, 1983.

Argyropoulos G, Harper, ME: Uncoupling proteins and thermoregulation. *J Appl Physiol* **92**(5):2187, 2002.

Forbes, GB: The companionship of lean and fat. *Basic Life Sci* **60**:1, 1993.

Giacobino JP: Uncoupling proteins, leptin, and obesity: an updated review. *Ann N Y Acad Sci* **967** (Jun):398, 2002.

Hagen T, Vidal-Puig A: Mitochondrial uncoupling proteins in human physiology and disease. *Minerva Med* **93**(1):41, 2002.

Haque WA *et al.*: Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Cli Endocrinol Metab* **87**(5):2395, 2002.

Havel PJ: Control of energy homeostase and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* **13**(1):51, 2002.

Matarese G: Leptin and the immune system: how nutritional status influences the immune response. *Eur Cytokine News* **11**:7, 2000.

Matson CA *et al.*: Leptin and regulation of body adiposity. *Diabetes Rev* **4**:488, 1999.

Merklin RJ: Growth and distribution of human fetal brown fat. *Anat Rec* **178**:637, 1974.

Napolitano L: The differentiation of white adipose cells: An electron microscope study. *J Cell Biol* **18**:663, 1963.

Nedergaard J, Lindenberg O: The brown fat cell. *Int Rev Cytol* **74**:310, 1982.

Schubring C *et al.*: Leptin, the ob gene product, in female health and disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **88**:121, 2000.

Stern JS, Greenwood MR: A review of development of adipose cellularity in man and animals. *Fed Proc* **33**:1952, 1974.

7 Tecido Cartilaginoso

Introdução

O tecido cartilaginoso é uma forma especializada de tecido conjuntivo de consistência rígida. Desempenha a função de suporte de tecidos moles, reveste superfícies articulares, em que absorve choques, e facilita o deslizamento dos ossos nas articulações. A cartilagem é essencial para a formação e o crescimento dos ossos longos, na vida intrauterina e depois do nascimento. Como os demais tipos de conjuntivo, o tecido cartilaginoso contém células, os **condrócitos**, e abundante material extracelular, que constitui a **matriz**. As cavidades da matriz, ocupadas pelos condrócitos, são chamadas **lacunas**. Uma lacuna pode conter um ou mais condrócitos.

As funções do tecido cartilaginoso dependem principalmente da estrutura da matriz, que é constituída por colágeno ou colágeno mais elastina, em associação com macromoléculas de proteoglicanos (proteínas + glicosaminoglicanos), ácido hialurônico e diversas glicoproteínas.

Como o colágeno e a elastina são flexíveis, a consistência firme das cartilagens se deve, principalmente, às ligações eletrostáticas entre os glicosaminoglicanos sulfatados e o colágeno, e à grande quantidade de moléculas de água presas a esses glicosaminoglicanos (água de solvatação), o que confere turgidez à matriz. O tecido cartilaginoso não contém vasos sanguíneos, sendo nutrido pelos capilares do conjuntivo envolvente (pericôndrio). As cartilagens que revestem a superfície dos ossos nas articulações móveis não têm pericôndrio e recebem nutrientes do líquido sinovial das cavidades articulares. Em alguns casos, vasos sanguíneos atravessam as cartilagens, indo nutrir outros tecidos. O tecido cartilaginoso é também desprovido de vasos linfáticos e de nervos.

Conforme as diversas necessidades funcionais do organismo, as cartilagens se diferenciam em três tipos: **cartilagem hialina**, que é a mais comum e cuja matriz contém delicadas fibrilas constituídas principalmente de colágeno tipo II; **cartilagem elástica**, que contém poucas fibrilas de colágeno tipo II e abundantes fibras elásticas; e **cartilagem fibrosa**, que apresenta matriz constituída preponderantemente por fibras de colágeno tipo I.

As cartilagens (exceto as articulares e a cartilagem fibrosa) são envolvidas por uma bainha conjuntiva que recebe o nome de **pericôndrio** (Figuras 7.1 e 7.2), o qual continua gradualmente com a cartilagem por uma face e com o conjuntivo adjacente pela outra. O pericôndrio contém nervos, vasos sanguíneos e linfáticos.

Cartilagem hialina

É o tipo mais frequentemente encontrado no corpo humano e, por isso, o mais estudado. A fresco, a cartilagem hialina é branco-azulada e translúcida. Forma o primeiro esqueleto do embrião, que posteriormente é substituído por um esqueleto ósseo. Entre a diáfise e a epífise dos ossos longos em crescimento observa-se o disco epifisário, de cartilagem hialina, que é responsável pelo crescimento do osso em extensão.

Figura 7.1 Fotomicrografia da cartilagem hialina. Observe que os condrócitos estão localizados nas lacunas da matriz, e muitos fazem parte de grupos isógenos. Tanto na parte superior como na inferior, aparece o pericôndrio corado em rosa. As células do pericôndrio gradualmente se diferenciam em condrócitos. (Coloração HE. Pequeno aumento.)

No adulto, a cartilagem hialina é encontrada principalmente na parede das fossas nasais, traqueia e brônquios, na extremidade ventral das costelas e recobrindo as superfícies articulares dos ossos longos (articulações com grande mobilidade).

Matriz

A cartilagem hialina é formada, em 40% do seu peso seco, por fibrilas de colágeno tipo II associadas a ácido hialurônico, proteoglicanos muito hidratados e glicoproteínas. Nos preparados comuns, o colágeno não se distingue porque está principalmente sob a forma de fibrilas de dimensões submicroscópicas; além disso, as fibrilas têm índice de refração muito semelhante ao das macromoléculas que as envolvem.

Outro componente importante da matriz da cartilagem hialina é a glicoproteína estrutural **condronectina**, uma macromolécula com sítios de ligação para condrócitos, fibrilas colágenas tipo II e glicosaminoglicanos. Assim, a condronectina participa da associação do arcabouço macromolecular da matriz com os condrócitos.

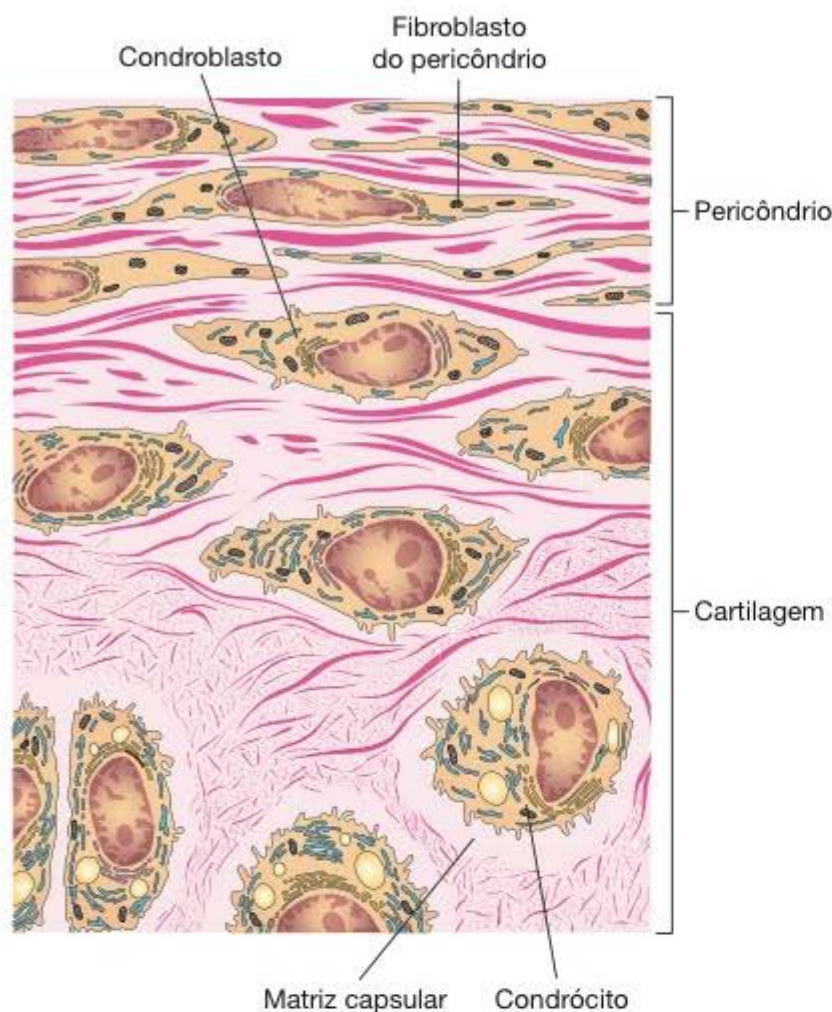



Figura 7.2 Esquema da transição entre o pericôndrio e a cartilagem hialina. À medida que se diferenciam em condrócitos, as células alongadas do pericôndrio tornam-se globosas e sua superfície, irregular. A matriz da cartilagem contém fibrilas colágenas muito finas (colágeno tipo II), exceto em volta dos condrócitos, onde a matriz consiste principalmente em proteoglicanos; esta região na periferia dos condrócitos é a matriz capsular.

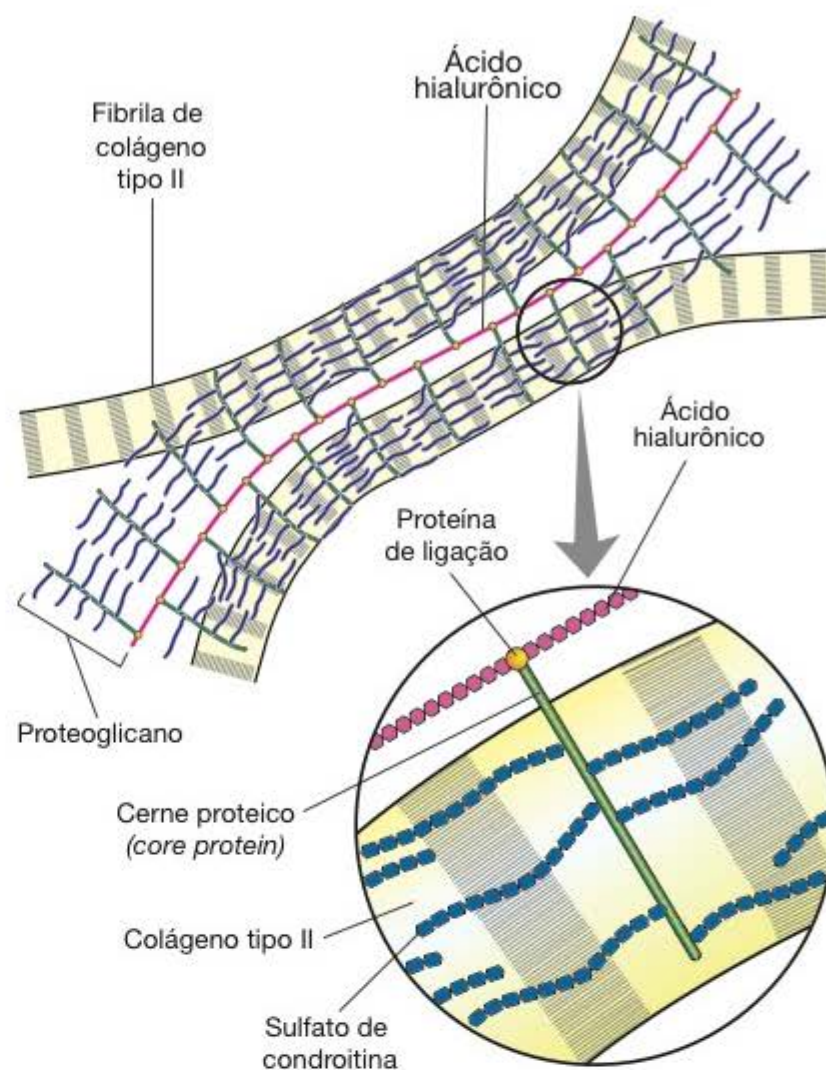



Figura 7.3 Representação esquemática da organização molecular da matriz da cartilagem hialina. As proteínas de ligação unem por covalência a proteína central dos proteoglicanos às moléculas muito longas do ácido hialurônico (HA). As cadeias de sulfatos de condroitina do proteoglicano estabelecem ligações eletrostáticas com as fibras colágenas, contribuindo para a rigidez da matriz.

Para saber mais

Estrutura dos proteoglicanos

Além do colágeno, a matriz contém glicosaminoglicanos combinados por covalência com proteínas, formando proteoglicanos. Cada molécula de proteoglicano consiste em uma parte central proteica (cerne), de onde irradiam numerosas moléculas não ramificadas e relativamente curtas de glicosaminoglicanos sulfatados (condroitina-4-sulfato, condroitina-6-sulfato e sulfato de queratina). As moléculas de proteoglicanos parecem escovas de limpar tubos de ensaio, em que a proteína (cerne proteico) representa a parte central e as moléculas de glicosaminoglicanos correspondem aos pelos da escova. Até 200 desses proteoglicanos podem estabelecer ligações não covalentes com uma única molécula de ácido hialurônico (Figura 7.3), que é uma glicosamina não sulfatada e de alto peso molecular, para formar um agregado molecular enorme, medindo até 4 μm, muito importante para manter a rigidez da matriz cartilaginosa. Esses agregados de proteoglicanos ligam-se às fibrilas colágenas, formando o arcabouço macromolecular da matriz.

O alto conteúdo de água de solvatação das moléculas de glicosaminoglicanos atua como um sistema de absorção de choques mecânicos, ou mola biomecânica, de grande significado funcional, principalmente nas cartilagens articulares (Capítulo 8).

Em torno dos condrócitos existem zonas estreitas (Figuras 7.1 e 7.2), ricas em proteoglicanos e pobres em colágeno. Essas zonas mostram basofilia, metacromasia e reação PAS mais intensas do que o resto da matriz, sendo inapropriadamente chamadas de **cápsulas**, porque inicialmente se acreditava que constituíssem uma parede envolvendo as células. A basofilia da matriz da cartilagem se deve à existência dos glicosaminoglicanos que contêm radicais sulfato.

▪ Pericôndrio

Todas as cartilagens hialinas, exceto as cartilagens articulares, são envolvidas por uma camada de tecido conjuntivo, denso na sua maior parte, denominado **pericôndrio** (Figuras 7.1 e 7.2). Além de ser uma fonte de novos condrócitos para o crescimento, o pericôndrio é responsável pela nutrição, oxigenação e eliminação dos refugos metabólicos da cartilagem, porque nele estão localizados vasos sanguíneos e linfáticos, inexistentes no tecido cartilaginoso.

O pericôndrio é formado por tecido conjuntivo muito rico em fibras de colágeno tipo I na parte mais superficial, porém gradativamente mais rico em células à medida que se aproxima da cartilagem. Morfologicamente, as células do pericôndrio são semelhantes aos fibroblastos, porém as situadas mais profundamente, isto é, próximo à cartilagem, podem facilmente multiplicar-se por mitoses e originar condrócitos, caracterizando-se assim, funcionalmente, como condroblastos.

Condrócitos

Na periferia da cartilagem hialina, os condrócitos apresentam forma alongada, com o eixo maior paralelo à superfície. Mais profundamente, são arredondados e aparecem em grupos de até oito células, chamados **grupos isógenos** (Figura 7.1), porque suas células são originadas de um único **condroblasto**.

As células e a matriz cartilaginosa sofrem retração durante o processo histológico, o que explica a forma estrelada dos condrócitos e seu afastamento da cápsula. Nos tecidos vivos e nos cortes cuidadosamente preparados, os condrócitos ocupam totalmente as lacunas (Figura 7.4). A superfície dos condrócitos parece regular ao microscópio óptico, porém o eletrônico mostra reentrâncias e saliências maiores e mais frequentes nos condrócitos jovens. Essa disposição aumenta a superfície dos condrócitos, facilitando as trocas com o meio extracelular, o que é importante para a nutrição dessas células, tão afastadas da corrente sanguínea.

Os condrócitos são células secretoras de colágeno, principalmente do tipo II, proteoglicanos e glicoproteínas, como a condronectina.

Uma vez que as cartilagens são desprovidas de capilares sanguíneos, a oxigenação dos condrócitos é deficiente, vivendo essas células sob baixas tensões de oxigênio. A cartilagem hialina degrada a glicose principalmente por mecanismo anaeróbio, com formação de ácido láctico como produto final. Os nutrientes transportados pelo sangue atravessam o pericôndrio, penetram a matriz da cartilagem e alcançam os condrócitos mais profundos. Os mecanismos dessa movimentação de moléculas são principalmente a difusão através da água de solvatação das macromoléculas e o bombeamento promovido pelas forças de compressão e descompressão exercidas sobre as cartilagens. A falta de capilares sanguíneos limita a espessura máxima das cartilagens.

Para saber mais

Citofisiologia dos condrócitos

O funcionamento dos condrócitos depende de um balanço hormonal adequado. A síntese de proteoglicanos é acelerada por tiroxina e testosterona, e diminuída por cortisona, hidrocortisona e estradiol. O hormônio do crescimento, produzido pela hipófise, promove a síntese de somatomedina C pelo fígado. A somatomedina C aumenta a capacidade sintética dos condroblastos e também a multiplicação dessas células, estimulando o crescimento das cartilagens.

Histogênese

No embrião, os esboços das cartilagens surgem no mesênquima (Figura 7.5). A primeira modificação observada consiste no arredondamento das células mesenquimatosas, que retraem seus prolongamentos e, multiplicando-se rapidamente, formam aglomerados. As células assim formadas têm citoplasma muito basófilo e recebem o nome de **condroblastos**. Em seguida, inicia-se a síntese da matriz, o que afasta os condroblastos uns dos outros. A diferenciação das cartilagens ocorre do centro para a periferia, de modo que as células mais centrais já apresentam as características de condrócitos, enquanto as mais periféricas ainda são condroblastos típicos. O mesênquima superficial forma o pericôndrio.

Crescimento

O crescimento da cartilagem deve-se a dois processos: o **crescimento intersticial**, por divisão mitótica dos condrócitos preexistentes; e o **crescimento aposicional**, que se faz a partir das células do pericôndrio. Nos dois casos, os novos condrócitos formados logo produzem fibrilas colágenas, proteoglicanos e glicoproteínas, de modo que o crescimento real é muito maior do que o produzido pelo

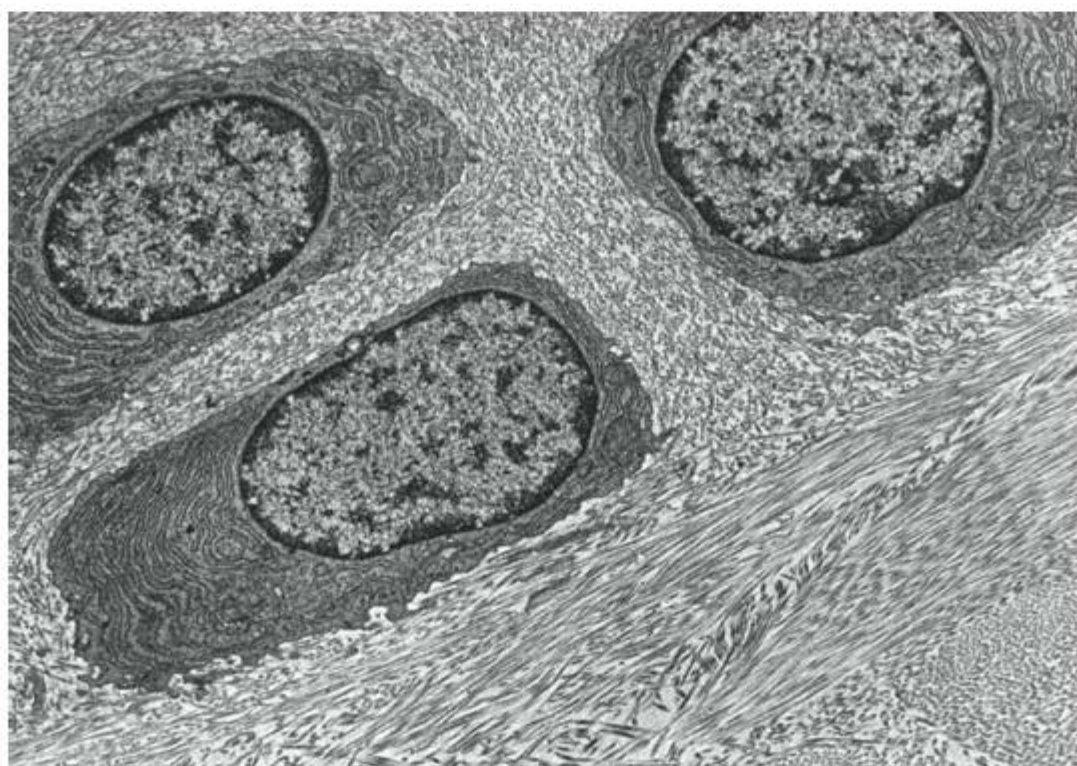



Figura 7.4 Esta micrografia eletrônica de corte da cartilagem fibrosa de um animal jovem mostra três condrócitos em suas lacunas. Note a abundância de retículo endoplasmático granuloso no citoplasma dos condrócitos. Essas células estão sintetizando as moléculas da matriz. Na matriz existe grande quantidade de fibrilas colágenas. (3.750×.)

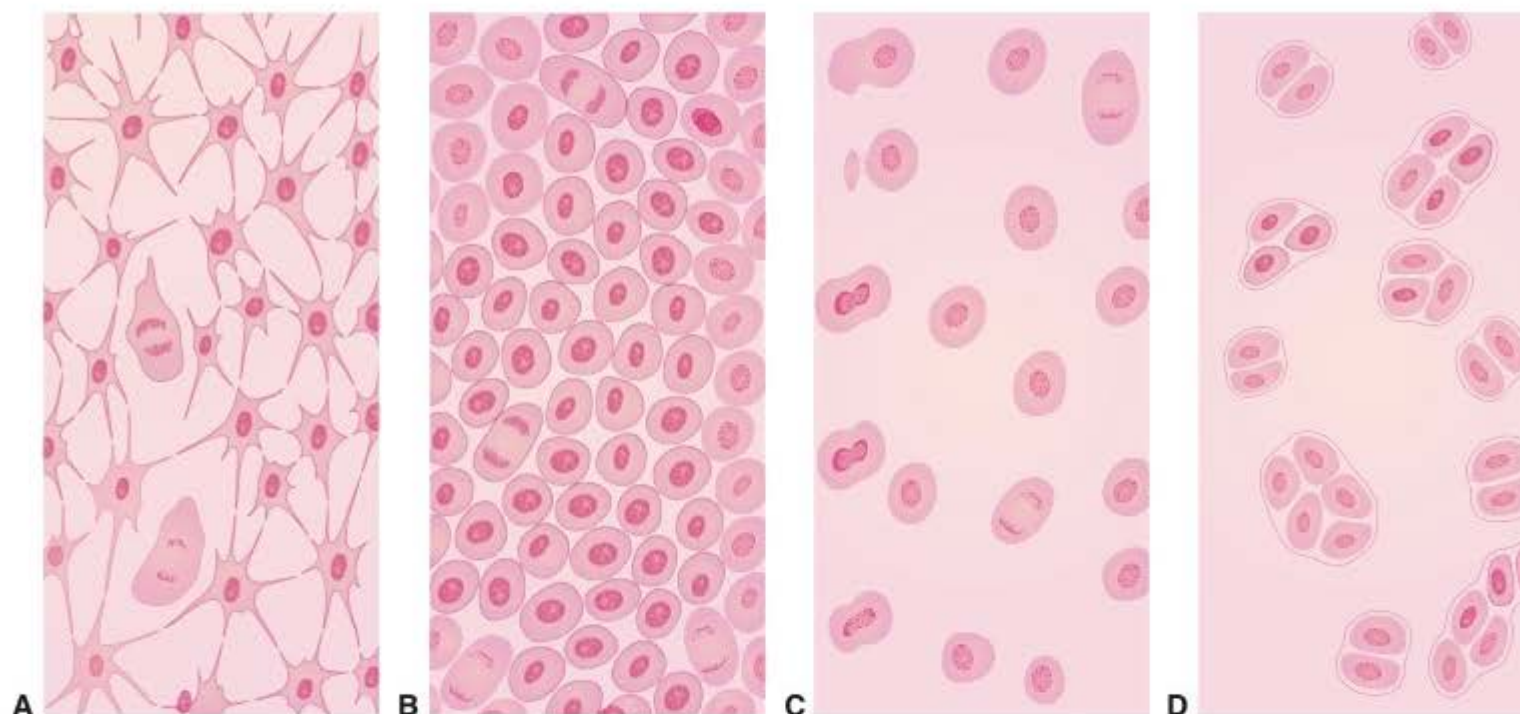



Figura 7.5 Histogênese da cartilagem hialina, a partir do mesênquima (**A**). A multiplicação das células mesenquimatosas forma um tecido muito celular (**B**). Em seguida, pela produção da matriz, os condroblastos se afastam (**C**). Finalmente, a multiplicação mitótica dessas células dá origem aos grupos de condrócitos (grupos isógenos) (**D**).

Histologia aplicada

Alterações degenerativas

Em comparação com os outros tecidos, a cartilagem hialina é sujeita com relativa frequência a processos degenerativos. O mais comum é a calcificação da matriz, que consiste na deposição de fosfato de cálcio sob a forma de cristais de hidroxiapatita, precedida por aumento de volume e morte das células.

As cartilagens não se regeneram bem

A cartilagem que sofre lesão regenera-se com dificuldade e, frequentemente, de modo incompleto, salvo em crianças de pouca idade. No adulto, a regeneração ocorre pela atividade do pericôndrio. Quando há lesão de uma cartilagem, células derivadas do pericôndrio invadem a área destruída e dão origem a tecido cartilaginoso que repara a lesão. Quando a área destruída é extensa, ou mesmo, algumas vezes, pequena, o pericôndrio, em vez de formar novo tecido cartilaginoso, forma uma cicatriz de tecido conjuntivo denso.

aumento do número de células. O crescimento intersticial é menos importante e quase só ocorre nas primeiras fases da vida da cartilagem. À medida que a matriz se torna cada vez mais rígida, o crescimento intersticial deixa de ser viável e a cartilagem passa a crescer somente por aposição. Células da parte profunda do pericôndrio multiplicam-se e diferenciam-se em condrócitos, que são adicionados à cartilagem. A parte superficial das cartilagens em crescimento mostra transições entre as células do pericôndrio e os condrócitos (Figuras 7.1 e 7.2).

▸ Cartilagem elástica

A **cartilagem elástica** é encontrada no pavilhão auditivo, no conduto auditivo externo, na tuba auditiva, na epiglote e na cartilagem cuneiforme da laringe.

Basicamente, é semelhante à cartilagem hialina, porém inclui, além das fibrilas de colágeno (principalmente do tipo II), uma abundante rede de fibras elásticas (Figura 7.6), contínuas com as do pericôndrio. A elastina confere a esse tipo de cartilagem uma cor amarelada, quando examinada a fresco. As fibras de elastina podem ser demonstradas por seus corantes usuais, como a orceína.

Como a cartilagem hialina, a elástica apresenta pericôndrio e cresce principalmente por aposição. A cartilagem elástica é menos sujeita a processos degenerativos do que a hialina.

▸ Cartilagem fibrosa

A **cartilagem fibrosa** ou **fibrocartilagem** é um tecido com características intermediárias entre o conjuntivo denso e a cartilagem hialina (Figura 7.7). É encontrada nos discos intervertebrais, nos pontos em que alguns tendões e ligamentos se inserem nos ossos, e na sínfise pubiana. A fibrocartilagem está sempre associada a conjuntivo denso, sendo imprecisos os limites entre os dois. Muito frequentemente, os condrócitos formam fileiras alongadas (Figura 7.7). A matriz da fibrocartilagem é acidófila, por conter grande quantidade de fibras colágenas. A substância fundamental (ácido hialurônico, proteoglicanos e glicoproteínas) é escassa e limitada à proximidade das lacunas que contêm os condrócitos, região em que forma cápsulas basófilas, metacromáticas e PAS-positivas. Na cartilagem fibrosa, as numerosas fibras colágenas (tipo I) constituem feixes que seguem uma orientação aparentemente irregular entre os condrócitos ou um arranjo paralelo ao longo dos condrócitos em fileiras (Figura 7.7). Na fibrocartilagem não existe pericôndrio.

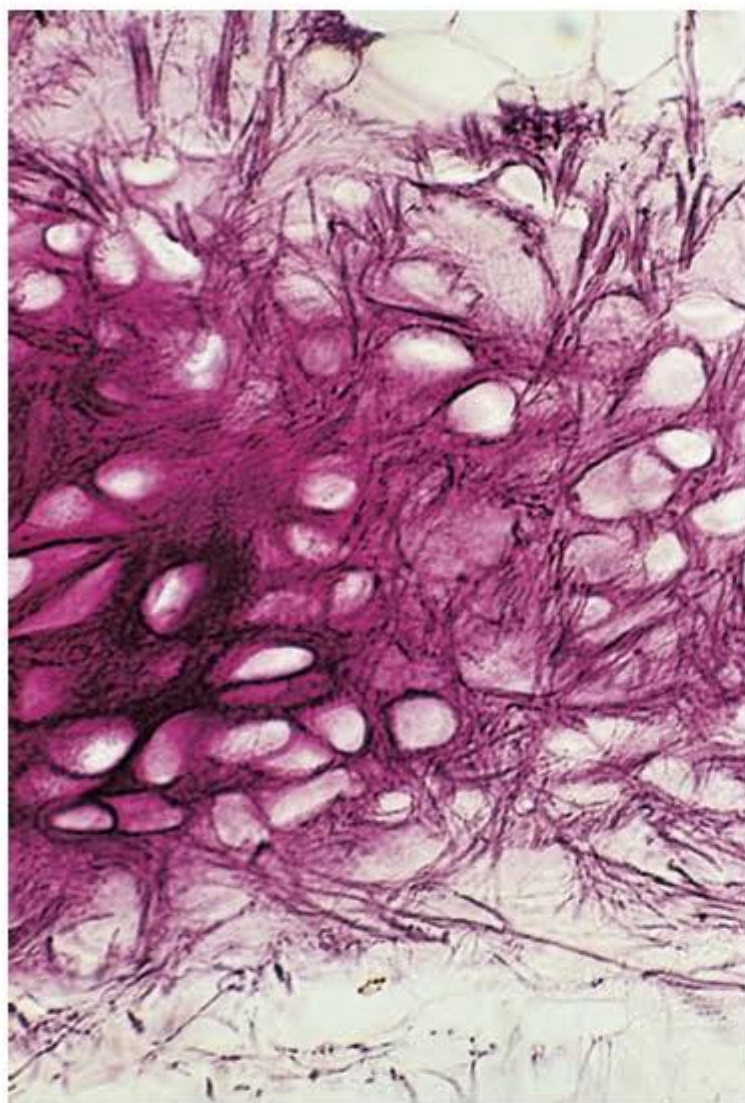



Figura 7.6 Fotomicrografia de corte da cartilagem elástica, corada para fibras elásticas. As células não foram coradas. Essa cartilagem é flexível e é encontrada, por exemplo, no pavilhão da orelha e na epiglote. (Coloração pela resorcina. Médio aumento.)

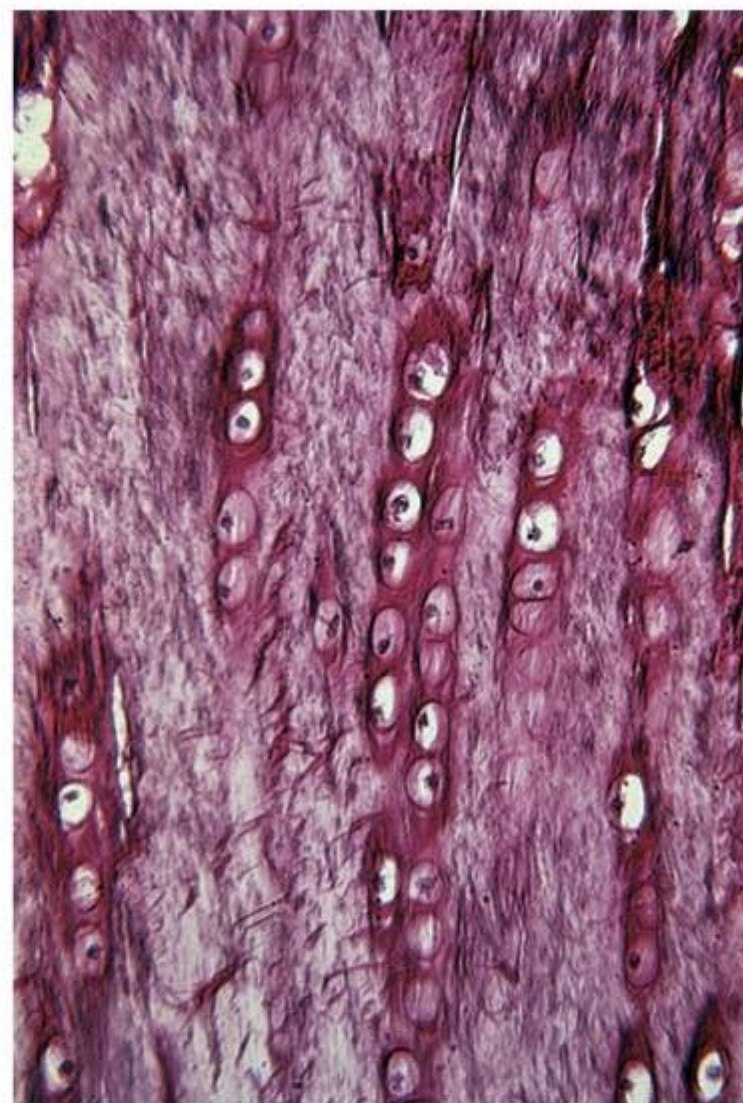



Figura 7.7 Fotomicrografia da fibrocartilagem. Note as fileiras de condrócitos separadas por fibras colágenas. A fibrocartilagem é encontrada com frequência na inserção dos tendões na cartilagem hialina da epífise dos ossos. (Coloração pelo picrosirius-hematoxilina. Médio aumento.)

▸ Discos intervertebrais

Localizado entre os corpos das vértebras e unido a elas por ligamentos, cada **disco intervertebral** é formado por dois componentes: o **anel fibroso** e uma parte central, derivada da notocorda do embrião, o **núcleo pulposo**.

O anel fibroso contém uma porção periférica de tecido conjuntivo denso, porém em sua maior extensão é constituído por fibrocartilagem, cujos feixes colágenos formam camadas concêntricas.

Na parte central do anel fibroso existe um tecido formado por células arredondadas, dispersas em um líquido viscoso rico em ácido hialurônico e contendo pequena quantidade de colágeno tipo II. Esse tecido constitui o núcleo pulposo. No jovem, o núcleo pulposo é relativamente maior, sendo gradual e parcialmente substituído por fibrocartilagem com o avançar da idade.

Os discos intervertebrais funcionam como coxins lubrificados que previnem o desgaste do osso das vértebras durante os movimentos da coluna espinal. O núcleo pulposo, rico em ácido hialurônico, é muito hidratado e absorve as pressões como se fosse uma almofada, protegendo as vértebras contra impactos.

Histologia aplicada

Hérnia do disco intervertebral

A ruptura do anel fibroso, mais frequente na sua parte posterior, na qual os feixes colágenos são menos densos, resulta na expulsão do núcleo pulposo e no achatamento concomitante do disco. Frequentemente este se desloca de sua posição normal entre os corpos vertebrais. Quando o disco se movimenta na direção da medula espinal, pode comprimir nervos, provocando fortes dores e distúrbios neurológicos. Na maioria dos casos a dor se estende pela parte inferior da região lombar.

▸ Bibliografia

Chakrabarti B, Park JW: Glycosaminoglycans: Structure and interaction. *CRC Crit Rev Biochem* **8**:225; 1980.

Eyre DR, Muir H: The distribution of different molecular species of collagen in fibrous elastic and hyaline cartilages of pig. *Biochem J* **151**:595; 1975.

Hall BK (editor): *Cartilage*, Vol I: *Structure, Function, and Biochemistry*, Academic Press, 1983.

Junqueira LCU *et al.*: Quantitation of collagen-proteoglycan interaction in tissue sections. *Connective Tissue Res* **7**:91; 1980.

Perka C *et al.*: Matrix-mixed culture: new methodology for chondrocyte culture and preparation of cartilage transplants. *J Biomed Mater Res* **49**:305; 2000.

Reddy AH (editor): *Extracellular Matrix Structure and Functions*. Alan R Liss, 1985.

Stockwell RA: *Biology of Cartilage Cells*. Cambridge Univ Press, 1979.

Zambrano NZ *et al.*: Collagen arrangement in cartilages. *Acta Anat* **113**:26; 1982.

8 Tecido Ósseo

Introdução

O tecido ósseo é o componente principal do esqueleto, serve de suporte para os tecidos moles e protege órgãos vitais, como os contidos nas caixas craniana e torácica, bem como no canal raquidiano. Aloja e protege a medula óssea, formadora das células do sangue, proporciona apoio aos músculos esqueléticos, transformando suas contrações em movimentos úteis, e constitui um sistema de alavancas que amplia as forças geradas na contração muscular.

Além dessas funções, os ossos funcionam como depósito de cálcio, fosfato e outros íons, armazenando-os ou liberando-os de maneira controlada, para manter constante a concentração desses importantes íons nos líquidos corporais. São capazes ainda de absorver toxinas e metais pesados, minimizando assim seus efeitos adversos em outros tecidos.

O tecido ósseo é um tipo especializado de tecido conjuntivo formado por células e material extracelular calcificado, a **matriz óssea**. As células são: os **osteócitos**, que se situam em cavidades ou **lacunas** no interior da matriz (Figura 8.1); os **osteoblastos**, que sintetizam a parte orgânica da matriz e localizam-se na sua periferia; e os **osteoclastos**, células gigantes, móveis e multinucleadas que reabsorvem o tecido ósseo, participando dos processos de remodelação dos ossos.

Como não existe difusão de substâncias através da matriz calcificada do osso, a nutrição dos osteócitos depende de canalículos que existem na matriz. Esses canalículos possibilitam as trocas de moléculas e íons entre os capilares sanguíneos e os osteócitos. Todos os ossos são revestidos em suas superfícies externas e internas por membranas conjuntivas que contêm células osteogênicas, o **periósteo** e o **endósteo**, respectivamente.

A matriz mineralizada torna o tecido ósseo difícil de ser cortado no micrótomo. Por isso, técnicas especiais são utilizadas para seu estudo. Umas das técnicas utilizadas, que não preserva as células, mas possibilita um estudo minucioso da matriz com suas lacunas e canalículos, consiste na obtenção de fatias finas de tecido ósseo, preparadas por desgaste (Figura 8.2).

Outra técnica, muito utilizada porque possibilita o estudo das células, baseia-se na descalcificação do tecido ósseo, após sua fixação em um fixador histológico comum. A remoção da parte mineral da matriz é realizada em solução ácida diluída (p. ex., ácido nítrico a 5%) ou em solução que contenha uma substância quelante (p. ex., o sal sódico do ácido etileno-diamino-tetracético, ou EDTA).

Células do tecido ósseo

Osteócitos

Os osteócitos são as células encontradas no interior da matriz óssea, ocupando as lacunas das quais partem canalículos (Figuras 8.1 a 8.3). Cada lacuna contém apenas um osteócito. Dentro dos canalículos os prolongamentos dos osteócitos estabelecem contatos por meio de junções

Figura 8.1 Micrografia eletrônica, em pequeno aumento, de um corte de tecido ósseo mostrando um osteócito com seus prolongamentos circundados por matriz. A pequena quantidade de retículo endoplasmático granuloso indica que se trata de uma célula com reduzida síntese proteica.

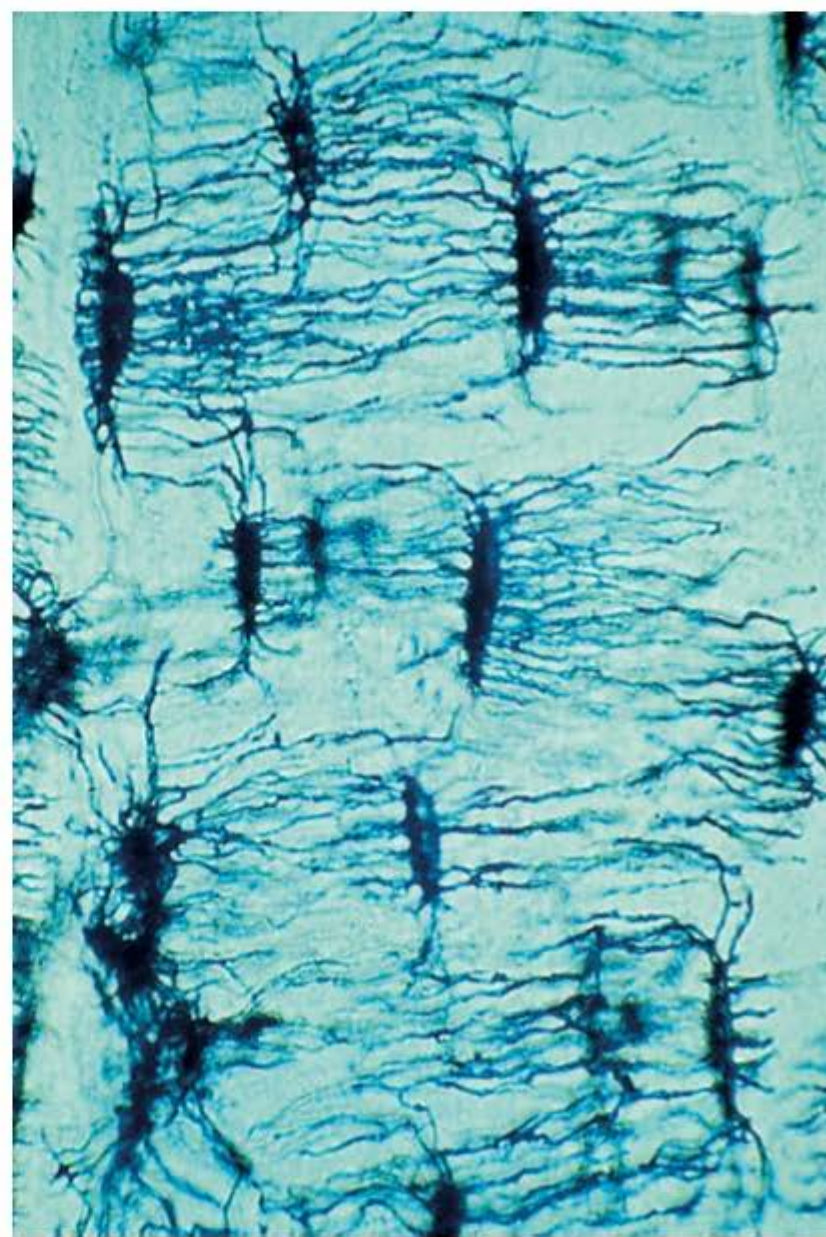



Figura 8.2 Fotomicrografia de fatia de tecido ósseo seco e desgastado até se tornar muito fina. As lacunas e os canalículos, cheios de ar, desviam a luz e aparecem escuros. Os canalículos se comunicam e constituem a via de intercâmbio de moléculas entre os osteócitos e o sangue dos capilares do periósteo e do endósteo. (Médio aumento.)

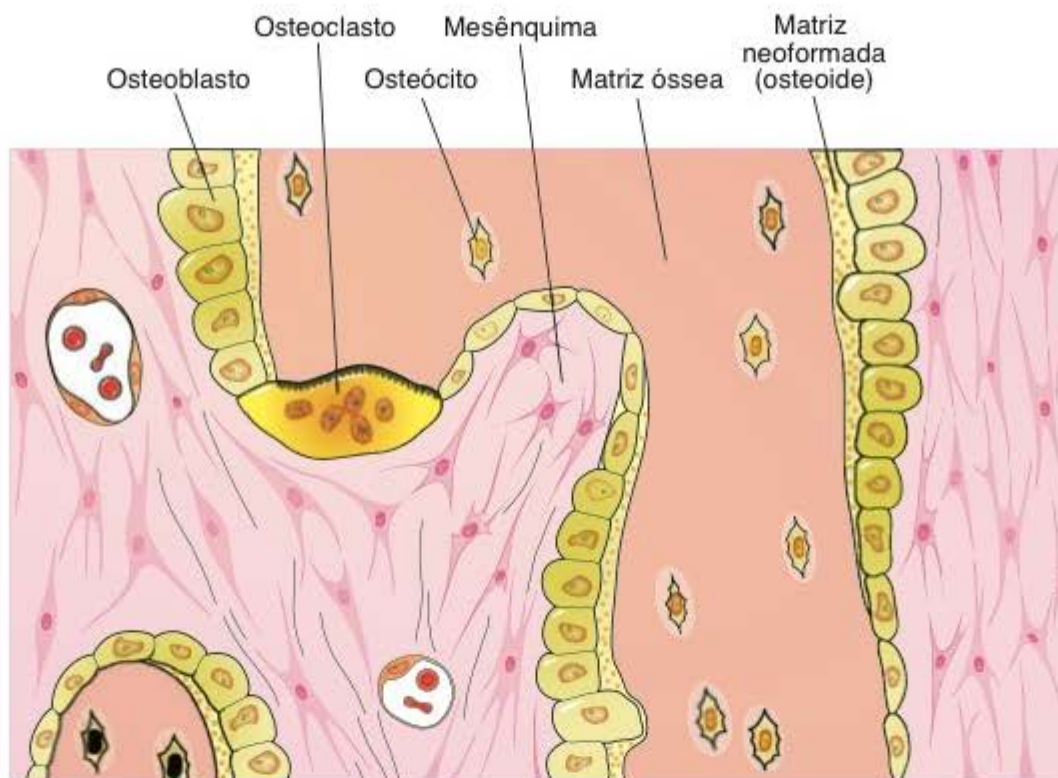



Figura 8.3 Esquema da ossificação intramembranosa. Osteoblastos originados das células do mesênquima sintetizam a matriz orgânica (principalmente colágeno I) que forma uma faixa (osteoide). Logo em seguida, o osteoide se mineraliza, aprisionando alguns osteoblastos que se diferenciam em osteócitos. A parte inferior do desenho mostra um osteoblasto sendo envolvido pela matriz recém-formada.

comunicantes, por onde podem passar pequenas moléculas e íons de um osteócito para o outro.

Os osteócitos são células achatadas, que exibem pequena quantidade de retículo endoplasmático granuloso, complexo de Golgi pouco desenvolvido e núcleo com cromatina condensada. Embora essas características ultraestruturais indiquem pequena atividade sintética, os osteócitos são essenciais para a manutenção da matriz óssea. Sua morte é seguida por reabsorção da matriz.

Osteoblastos

Os osteoblastos são as células que sintetizam a parte orgânica (colágeno tipo I, proteoglicanos e glicoproteínas) da matriz óssea. Sintetizam também osteonectina e osteocalcina. Osteonectina facilita a deposição de cálcio e osteocalcina estimula a atividade dos osteoblastos. Como parte da osteocalcina produzida é transportada pelo sangue, atua tanto nos osteoblastos locais como nos localizados à distância. Os osteoblastos são capazes de concentrar fosfato de cálcio, participando da mineralização da matriz. Dispõem-se sempre nas superfícies ósseas, lado a lado, em um arranjo que lembra um epitélio simples (Figura 8.3). Quando em intensa atividade sintética, são cuboides, com citoplasma muito basófilo. Em contrapartida, em estado pouco ativo, tornam-se achatados e a basofilia citoplasmática diminui. Uma vez aprisionado pela matriz recém-sintetizada, o osteoblasto passa a ser chamado de osteócito. A matriz se deposita ao redor do corpo da célula e de seus prolongamentos, formando assim as lacunas e os canalículos. Os osteoblastos em fase de síntese mostram as características ultraestruturais das células produtoras de proteínas. A matriz óssea recém-formada, adjacente aos osteoblastos ativos e que não está ainda calcificada, recebe o nome de **osteoide**.

Histologia aplicada

A tetraciclina se deposita com grande afinidade sobre a matriz óssea recém-formada. Esse antibiótico é fluorescente, e isso possibilita a realização de uma técnica para avaliar a velocidade de formação óssea, um parâmetro importante para o estudo do crescimento ósseo e para o diagnóstico de determinadas doenças ósseas. O método consiste em duas injeções de tetraciclina, sendo o intervalo entre uma e outra de 5 dias. Em seguida, é feita uma biopsia óssea, e os cortes são examinados ao microscópio de fluorescência. A distância entre as duas faixas fluorescentes é proporcional à velocidade de aposição (crescimento) óssea. Esse procedimento de biopsia óssea tem utilidade no diagnóstico de certas doenças como a osteomalacia, na qual a mineralização está prejudicada, e a osteíte fibrosa cística, quando ocorre aumento na atividade dos osteoclastos, resultando em remoção de matriz óssea.

Osteoclastos

Os osteoclastos são células móveis, gigantes, multinucleadas e extensamente ramificadas (Figuras 8.3 e 8.4). As ramificações são muito irregulares, com forma e espessura variáveis. Frequentemente, nas áreas de reabsorção de tecido ósseo encontram-se porções dilatadas dos osteoclastos, colocadas em depressões da matriz escavadas pela atividade dos osteoclastos e conhecidas como **lacunas de Howship**.

Os osteoclastos têm citoplasma granuloso, algumas vezes com vacúolos, fracamente basófilo nos osteoclastos jovens e acidófilo nos maduros. Essas células se originam de precursores mononucleados provenientes da medula óssea que, ao contato com o tecido ósseo, unem-se para formar os osteoclastos multinucleados.

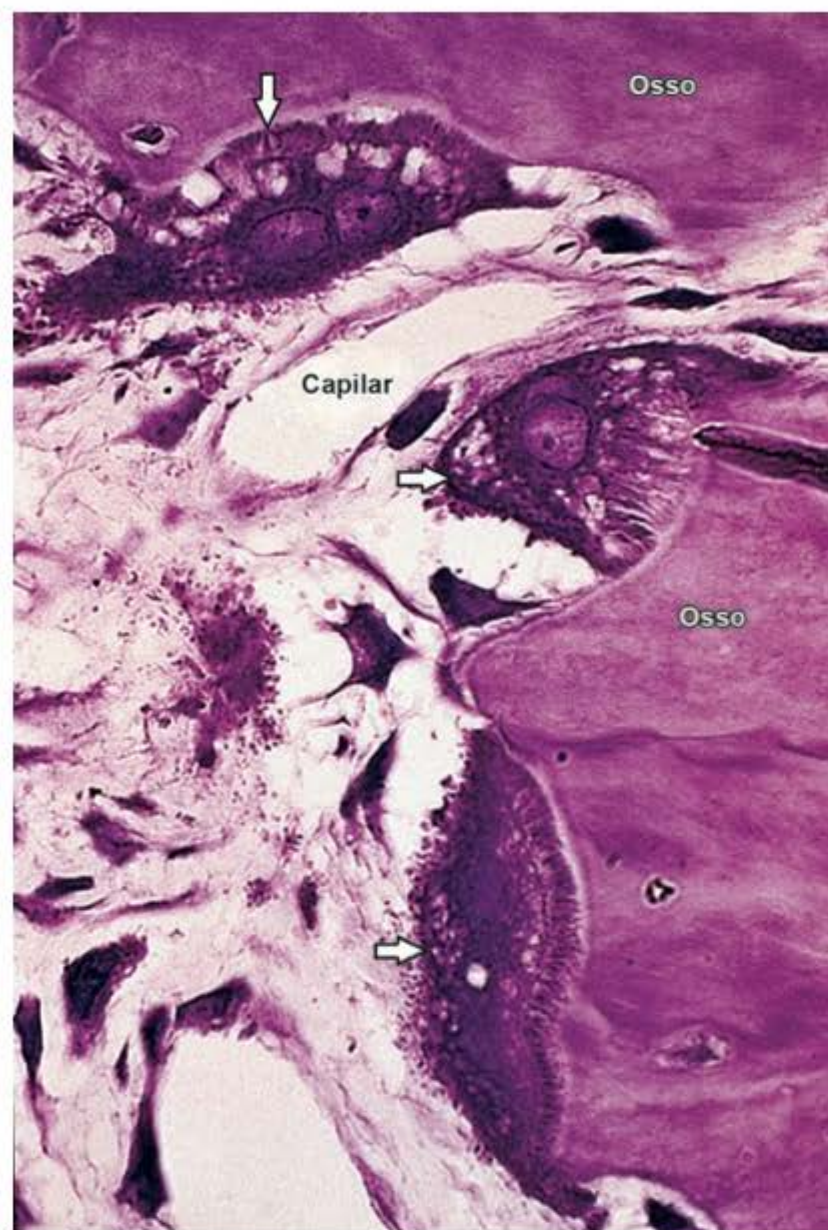



Figura 8.4 Esta fotomicrografia mostra três osteoclastos (*setas*) digerindo matriz óssea. O osteoclasto é uma célula grande com muitos núcleos e apresenta prologamentos citoplasmáticos numerosos localizados nas proximidades da matriz óssea em reabsorção. Note o compartimento claro onde se dá a erosão da matriz. Esse compartimento é acidificado por uma bomba de prótons localizada na membrana do osteoclasto e é onde ocorre a dissolução dos minerais e a digestão da matriz orgânica.

Para saber mais

Origem e citofisiologia dos osteoclastos

A superfície ativa dos osteoclastos, voltada para a matriz óssea, apresenta prolongamentos vilosos irregulares (Figuras 8.4 e 8.5). A maioria desses prolongamentos tem a forma de folhas ou pregas que se subdividem. Circunda essa área com prolongamentos vilosos uma zona citoplasmática, a zona clara, que é pobre em organelas, mas contém muitos filamentos de actina. A zona clara é um local de adesão do osteoclasto à matriz óssea e cria um microambiente fechado, no qual ocorre a reabsorção óssea (Figura 8.5). Os osteoclastos secretam, para dentro desse microambiente fechado, ácido (H^+), colagenase e outras hidrolases (Figura 8.5) que atuam localmente, digerindo a matriz orgânica e dissolvendo os cristais de sais de cálcio. A atividade dos osteoclastos é coordenada por citocinas (pequenas proteínas sinalizadoras que atuam localmente) e por hormônios como calcitonina, um hormônio produzido pela glândula tireoide, e paratormônio, secretado pelas glândulas paratireoides.

Matriz óssea

A parte inorgânica representa cerca de 50% do peso da matriz óssea. Os íons mais encontrados são o fosfato e o cálcio. Há também bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato em pequenas quantidades. Estudos de difração de raios X mostraram que os cristais que se formam pelo cálcio e o fósforo têm a estrutura da hidroxiapatita, com a seguinte composição: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Os íons da superfície do cristal de hidroxiapatita são hidratados, existindo, portanto, uma camada de água e íons em volta do cristal. Essa camada é denominada capa de hidratação, e facilita a troca de íons entre o cristal e o líquido intersticial. Os cristais de matriz óssea mostram imperfeições e não são exatamente iguais à hidroxiapatita que se encontra nos minerais das rochas. A parte orgânica da matriz é formada por fibras

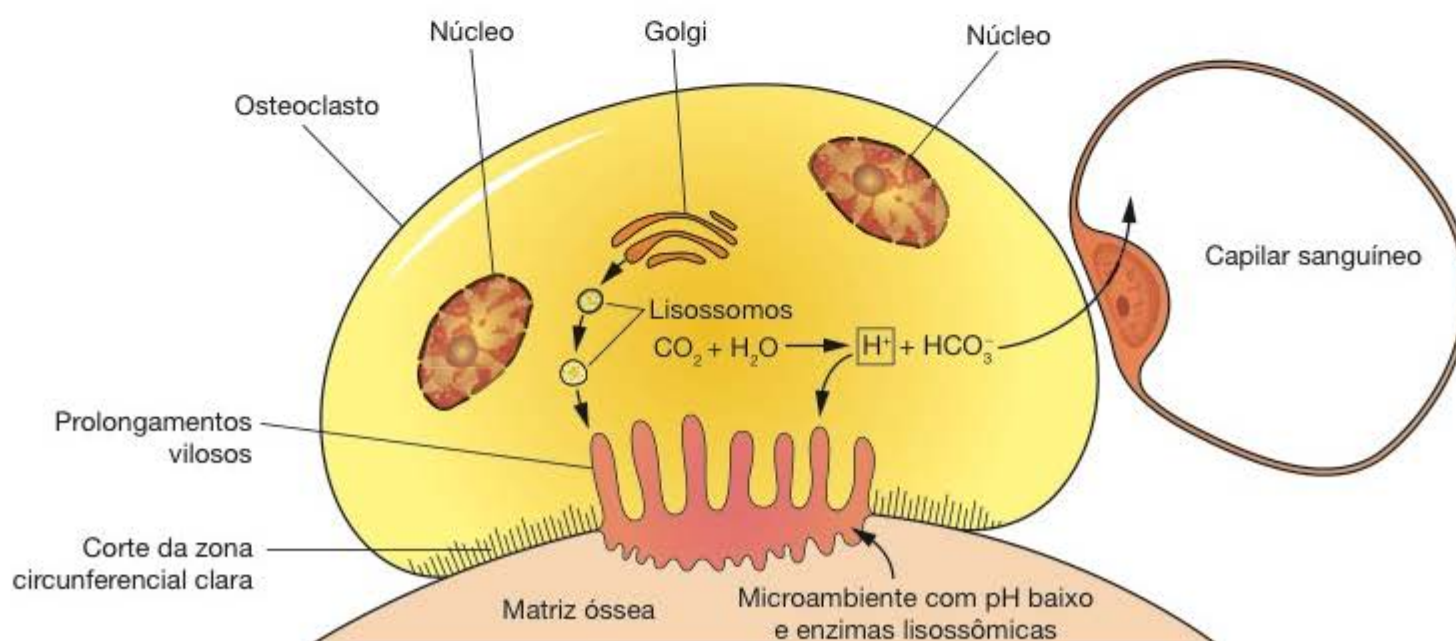



Figura 8.5 Esquema da reabsorção óssea. Enzimas contidas nos lisossomos originados no complexo de Golgi e íons hidrogênio também produzidos pelo osteoclasto são transferidos para o microambiente fechado pela zona circunferencial clara, onde atuam confinados do restante do tecido. A acidificação facilita a dissolução dos minerais e fornece o pH ideal para a ação das enzimas hidrolíticas dos lisossomos. Assim, a matriz é removida e capturada pelo citoplasma dos osteoclastos, onde possivelmente a digestão continua, sendo seus produtos transferidos para os capilares sanguíneos.

colágenas (95%) constituídas de colágeno do tipo I e por pequena quantidade de proteoglicanos e glicoproteínas. As glicoproteínas do osso podem ter alguma participação na mineralização da matriz. Outros tecidos ricos em colágeno tipo I, mas que não contêm essas glicoproteínas, normalmente não se calcificam. Em virtude de sua riqueza em fibras colágenas, a matriz óssea descalcificada cora-se pelos corantes seletivos do colágeno.

A associação de hidroxiapatita a fibras colágenas é responsável pela rigidez e resistência do tecido ósseo. Após a remoção do cálcio, os ossos mantêm sua forma intacta, porém tornam-se tão flexíveis quanto os tendões. A destruição da parte orgânica, que é principalmente colágeno, pode ser realizada por incineração e também deixa o osso com sua forma intacta, porém tão quebradiço que dificilmente pode ser manipulado sem se partir.

▸ Periósteo e endósteo

As superfícies internas e externas dos ossos são recobertas por células osteogênicas e tecido conjuntivo, que constituem o **endósteo** e o **periósteo**, respectivamente (Figura 8.6).

A camada mais superficial do **periósteo** contém principalmente fibras colágenas e fibroblastos. As **fibras de Sharpey** são feixes de fibras colágenas do periósteo que penetram o tecido ósseo e prendem firmemente o periósteo ao osso.

▸ Tipos de tecido ósseo

Observando-se a olho nu a superfície de um osso serrado, verifica-se que ele é formado por partes sem cavidades visíveis, o **osso compacto**, e por partes com

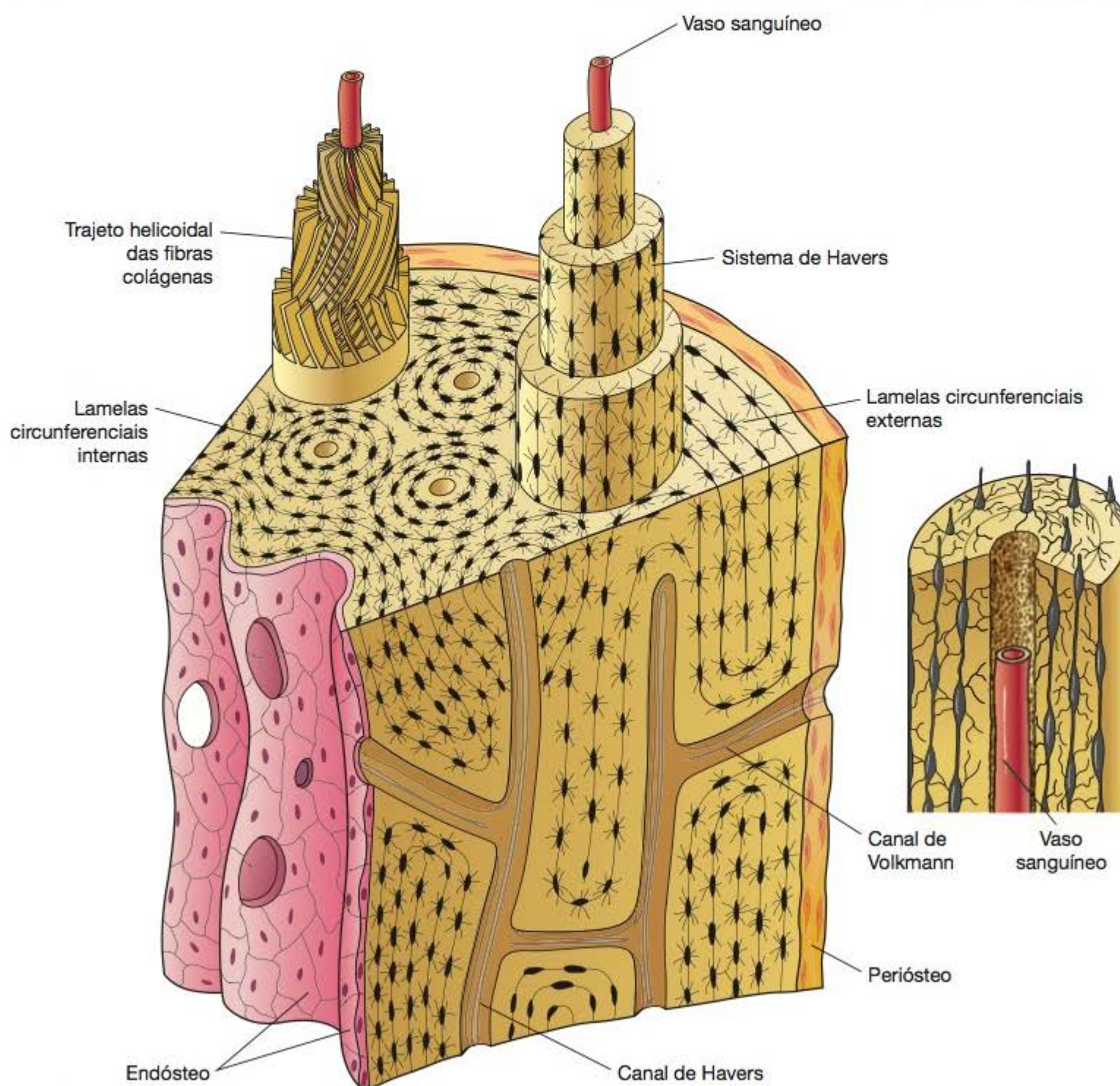



Figura 8.6 Esquema da parede da diáfise dos ossos longos. Aparecem três tipos de tecido ósseo lamelar: os sistemas de Havers e as lamelas circunferenciais externas e as internas. O sistema de Havers desenhado em três dimensões, no *alto* e *à esquerda*, mostra a orientação das fibras colágenas nas lamelas (ver as lamelas intersticiais na Figura 8.10). O sistema de Havers saliente, *à esquerda*, mostra a direção das fibras colágenas em cada lamela. *À direita*, observe um sistema de Havers isolado, que mostra um capilar sanguíneo central (há também nervos, que não foram mostrados no desenho) e muitos osteócitos com seus prolongamentos.

Para saber mais

Funções do periósteo e do endósteo

Na sua porção profunda, o periósteo é mais celular e apresenta células osteoprogenitoras, morfologicamente parecidas com os fibroblastos. As células osteoprogenitoras se multiplicam por mitose e se diferenciam em osteoblastos, desempenhando papel importante no crescimento dos ossos e na reparação das fraturas. O endósteo (Figura 8.6) é geralmente constituído por uma camada de células osteogênicas achatadas, que reveste as cavidades do osso esponjoso, o canal medular, os canais de Havers e os de Volkmann.

As principais funções do endósteo e do periósteo são a nutrição do tecido ósseo e o fornecimento de novos osteoblastos para o crescimento e a recuperação do osso.

muitas cavidades intercomunicantes, o **osso esponjoso** (Figura 8.7A e B). Essa classificação é macroscópica, e não histológica, pois o tecido compacto e os tabiques que separam as cavidades do esponjoso têm a mesma estrutura histológica básica.

Nos ossos longos, as extremidades ou **epífises** são formadas por osso esponjoso com uma delgada camada superficial compacta. A **diáfise** (parte cilíndrica) é quase totalmente compacta, com pequena quantidade de osso esponjoso na sua parte profunda, delimitando o canal medular. Principalmente nos ossos longos, o osso compacto é chamado também de **osso cortical**.

Os ossos curtos têm o centro esponjoso, sendo recobertos em toda a sua periferia por uma camada compacta.

Nos ossos chatos, que constituem a abóbada craniana, existem duas camadas de osso compacto, as **tábuas interna** e **externa**, separadas por osso esponjoso que, nesta localização, recebe o nome de **díploe**.

As cavidades do osso esponjoso e o canal medular da diáfise dos ossos longos são ocupados pela **medula óssea**. No recém-nascido, toda a medula óssea tem cor vermelha, devido ao alto teor de hemácias, e é ativa na produção de células do sangue (**medula óssea hematógena**). Pouco a pouco, com a idade, vai sendo infiltrada por tecido adiposo, com diminuição da atividade hematógena (**medula óssea amarela**).

Histologicamente existem dois tipos de tecido ósseo: o **imaturo** ou **primário**; e o **maduro**, **secundário** ou **lamelar**. Os dois tipos contêm as mesmas células e os mesmos constituintes da matriz. O tecido primário é o que aparece primeiro, tanto no desenvolvimento embrionário como na reparação das fraturas, sendo temporário e substituído por tecido secundário. No tecido ósseo primário, as fibras colágenas se dispõem irregularmente, sem orientação definida, porém no tecido ósseo secundário ou lamelar essas fibras se organizam em lamelas, que adquirem uma disposição muito peculiar.

Tecido ósseo primário ou imaturo

Em cada osso o primeiro tecido ósseo que aparece é do tipo primário (não lamelar), sendo substituído gradativamente por tecido ósseo lamelar ou secundário. No adulto é muito pouco frequente, persistindo apenas próximo às suturas dos ossos do crânio, nos alvéolos dentários e em alguns pontos de inserção de tendões.

O tecido ósseo primário apresenta fibras colágenas dispostas em várias direções sem organização definida, tem menor quantidade de minerais (mais facilmente penetrado pelos raios X) e maior proporção de osteócitos do que o tecido ósseo secundário.

Figura 8.7 A. Corte grosso de um osso seco, que ilustra o osso cortical compacto e o osso esponjoso. (Cortesia de D.W. Fawcett.) **B.** Corte histológico de osso esponjoso com sua distribuição irregular de fibras colágenas. (Coloração pelo picrosirius. Fotomicrografia com luz polarizada.)

Tecido ósseo secundário ou maduro

O tecido ósseo secundário (lamelar) é a variedade geralmente encontrada no adulto. Sua principal característica é conter fibras colágenas organizadas em lamelas de 3 a 7 μm de espessura, que ficam paralelas umas às outras ou se dispõem em camadas concêntricas em torno de canais com vasos, formando os **sistemas de Havers** ou **ósteons** (Figuras 8.6 e 8.8). As lacunas que contêm osteócitos estão em geral situadas entre as lamelas ósseas, porém algumas vezes estão dentro delas (Figura 8.8). Em cada lamela, as fibras colágenas são paralelas umas às outras. Separando grupos de lamelas, ocorre frequentemente o acúmulo de uma **substância cimentante** (Figura 8.8) que consiste em matriz mineralizada, porém, com pouquíssimo colágeno.

Na diáfise dos ossos, as lamelas ósseas se organizam em arranjo típico, constituindo os **sistemas de Havers**, os **circunferenciais interno** e **externo** e os **intermediários** (Figuras 8.6 e 8.9). Esses quatro sistemas são facilmente identificáveis nos cortes transversais à diáfise. O tecido ósseo secundário que contém sistemas de Havers é característico da diáfise dos ossos longos, embora sistemas de Havers pequenos sejam encontrados no osso compacto de outros locais.

Cada **sistema de Havers** ou **ósteon** é um cilindro longo, às vezes bifurcado, paralelo à diáfise e formado por 4 a 20 lamelas ósseas concêntricas. No centro desse cilindro ósseo existe um canal revestido de endósteo, o canal de Havers, que contém vasos e nervos. Os canais de Havers comunicam-se entre si, com a cavidade medular e com a superfície externa de osso por meio de canais transversais ou oblíquos, os **canais de Volkmann** (Figura 8.6). Estes se distinguem dos de Havers por não apresentarem lamelas ósseas concêntricas. Os canais de Volkmann atravessam as lamelas ósseas. Todos os canais vasculares existentes no tecido ósseo aparecem quando a matriz óssea se forma ao redor dos vasos preexistentes.

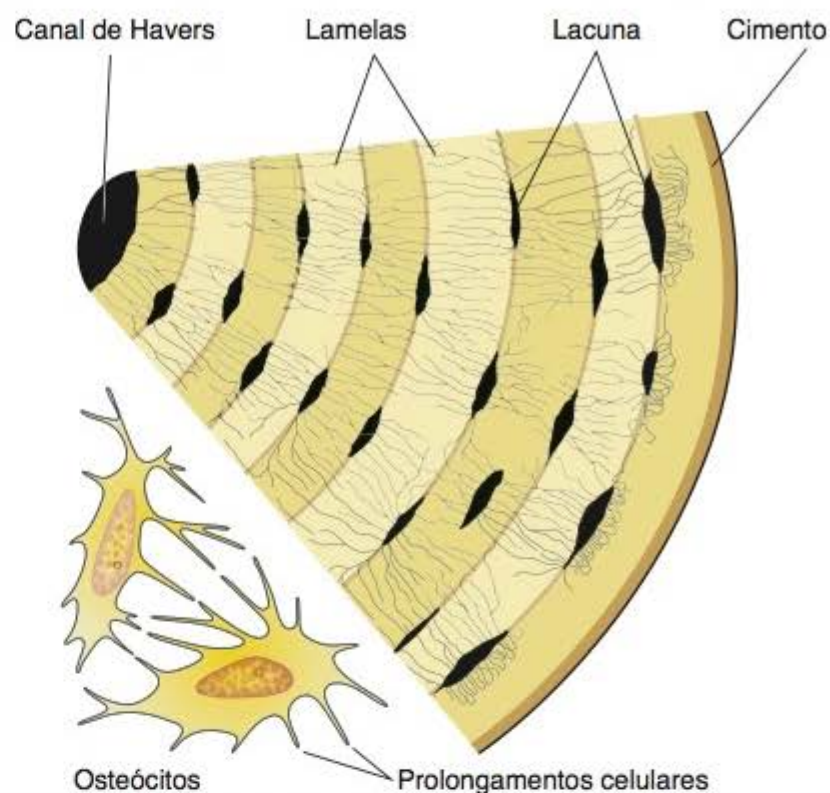



Figura 8.8 Esquemas que mostram parte de um sistema de Havers e dois osteócitos (*esquerda*). Nas lamelas contíguas do sistema de Havers, as fibras colágenas são cortadas segundo diferentes incidências, porque têm diferentes orientações (embora isso não apareça claramente neste diagrama simplificado). Note os numerosos canalículos que estabelecem comunicação entre as lacunas, onde estão os osteócitos, e com o canal de Havers. As fibras com curso alternado de uma lamela para outra (ver Figura 8.6) conferem grande resistência ao osso, sem grande aumento de peso. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Leeson TS, Leeson CR: *Histology*, 2nd ed. Saunders, 1970.)

Examinando-se com luz polarizada, os sistemas de Havers mostram alternância de lamelas claras, portanto

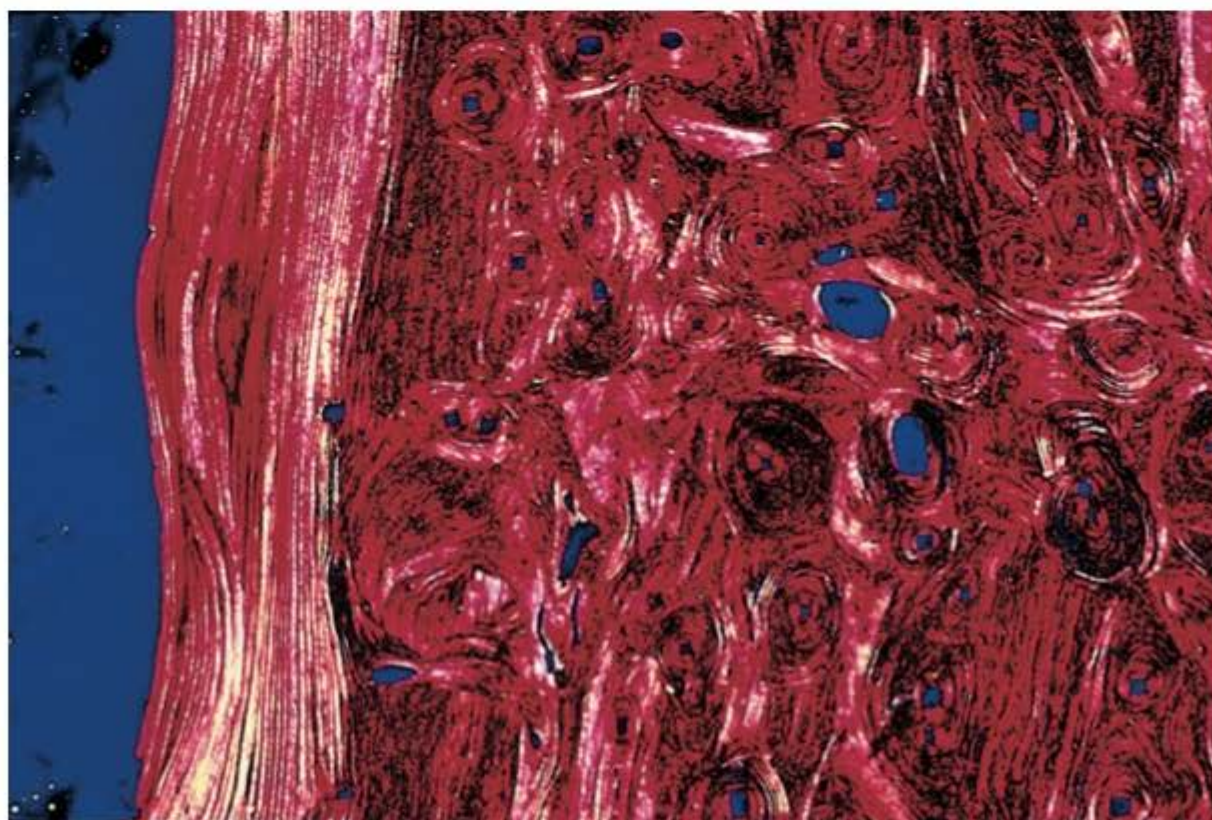



Figura 8.9 Fotomicrografia de tecido ósseo lamelar (secundário) no qual as fibras colágenas podem estar paralelas umas às outras, como na *esquerda* da figura, formando o sistema circunferencial externo, ou organizadas em lamelas concêntricas em volta de um canal neurovascular, para constituir os sistemas haversianos ou ósteons (na maior parte da fotomicrografia). Entre os numerosos sistemas de Havers, notam-se algumas lamelas intersticiais. (Médio aumento.)

anisotrópicas, e lamelas escuras, isotrópicas (Figura 8.11), porque as fibrilas colágenas são birrefringentes quando o feixe de luz polarizada forma com elas um ângulo de cerca de 90° (iluminação transversal). Esse aspecto de lamelas claras e escuras alternadas se deve ao arranjo das fibras colágenas nas lamelas ósseas. Um corte transversal, em qualquer altura do sistema de Havers, apanha as fibras colágenas de uma lamela em corte transversal e as da lamela seguinte em corte oblíquo, quase longitudinal.

Para saber mais

Remodelação do tecido ósseo

O diâmetro dos canais de Havers é muito variável porque o tecido ósseo está em remodelação constante. Como cada sistema é construído por deposição sucessiva de lamelas ósseas a partir da periferia para o interior do sistema, os sistemas mais jovens têm canais mais largos e as lamelas mais internas são as mais recentes.

Os sistemas circunferenciais interno e externo são constituídos por lamelas ósseas paralelas entre si, formando duas faixas: uma situada na parte interna do osso, em volta do canal medular e em contato com o endósteo, e a outra na parte mais externa, próxima ao periósteo (Figuras 8.6 e 8.9). O sistema circunferencial externo é mais desenvolvido do que o interno.

Entre os dois sistemas circunferenciais encontram-se inúmeros sistemas de Havers e grupos irregulares de lamelas, geralmente de forma triangular, as lamelas intersticiais (sistemas intermediários), que provêm de restos de sistemas de Havers que foram destruídos durante o crescimento do osso (Figura 8.10).

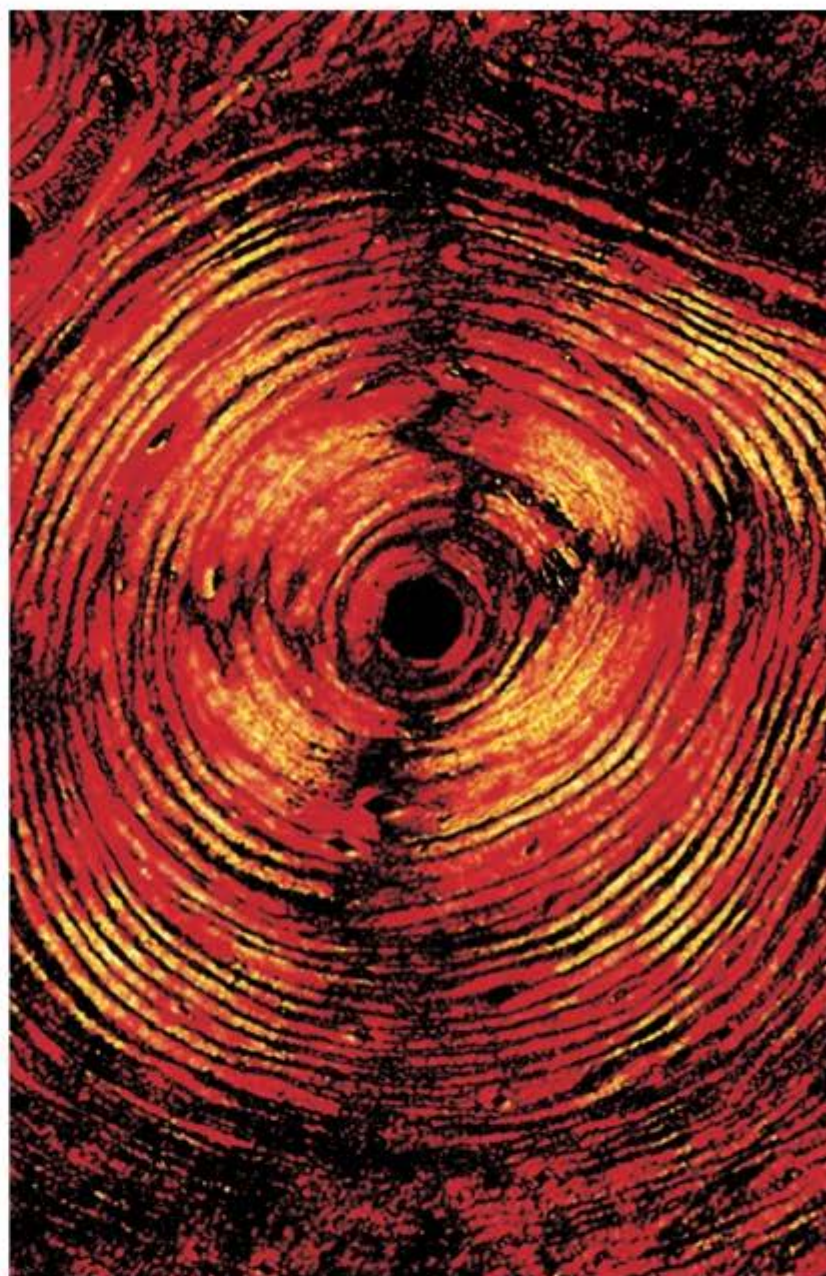



Figura 8.11 Corte de um sistema de Havers ou ósteon. Note a alternância de círculos claros e escuros resultantes da alternância na direção das fibras colágenas. As fibras colágenas aparecem claras quando cortadas longitudinalmente e escuras em corte transversal. No centro do ósteon, em negro, o canal de Havers. (Picrosirius. Foto em luz polarizada. Grande aumento.)

▸ Histogênese

O tecido ósseo é formado por um processo chamado de **ossificação intramembranosa**, que ocorre no interior de uma membrana conjuntiva, ou pelo processo de **ossificação endocondral**, o qual se inicia sobre um molde de

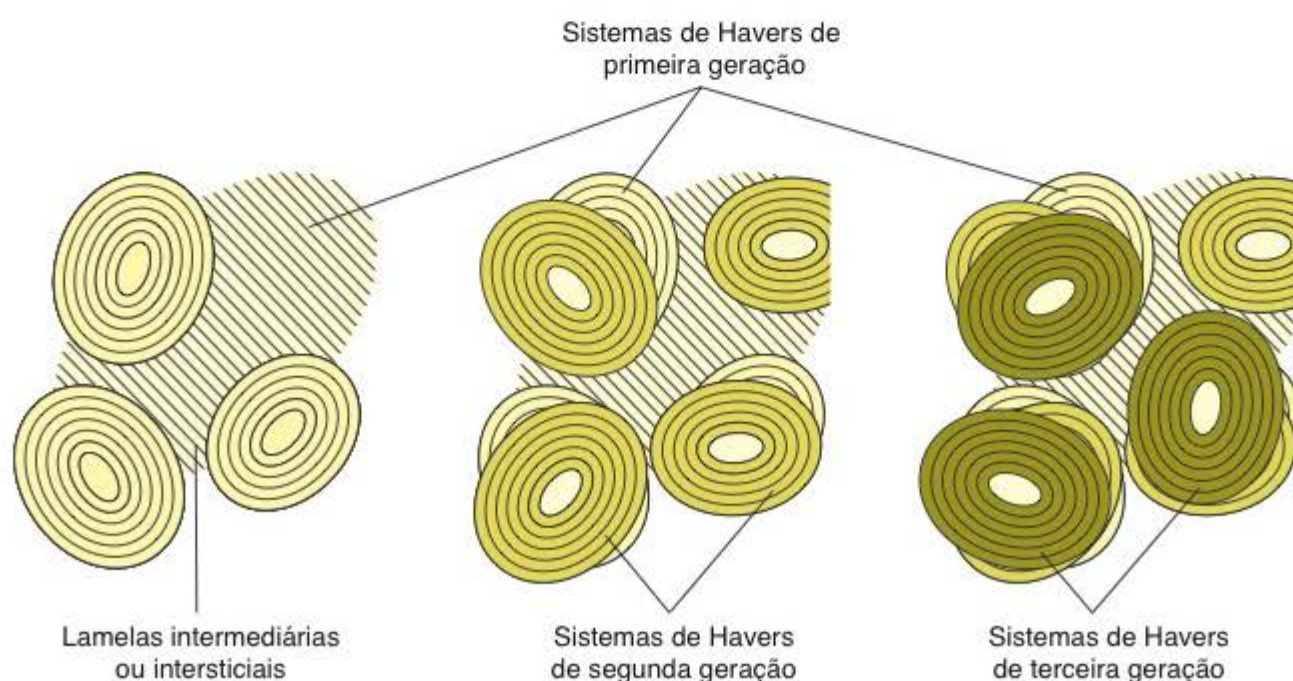



Figura 8.10 Esquemas da remodelação do osso diafisário, que mostram três gerações de sistemas de Havers e suas contribuições para a formação das lamelas intersticiais (sistema intersticial). A remodelação dos ossos é um processo contínuo durante toda a vida, embora seja muito mais pronunciado durante o crescimento.

cartilagem hialina, que gradualmente é destruído e substituído por tecido ósseo formado a partir de células do conjuntivo adjacente. Tanto na ossificação intramembranosa como na endocondral, o primeiro tecido ósseo formado é do tipo primário, o qual é, pouco a pouco, substituído por tecido secundário ou lamelar. Portanto, durante o crescimento dos ossos podem-se ver, lado a lado, áreas de tecido primário, áreas de reabsorção e áreas de tecido secundário. Uma combinação de formação e remoção de tecido ósseo persiste durante o crescimento do osso. Isso também ocorre no adulto, embora em ritmo muito mais lento.

Ossificação intramembranosa

A **ossificação intramembranosa** ocorre no interior de membranas de tecido conjuntivo (Figura 8.12). É o processo formador dos ossos frontal, parietal e de partes do occipital, do temporal e dos maxilares superior e inferior. Contribui também para o crescimento dos ossos curtos e para o aumento em espessura dos ossos longos.

O local da membrana conjuntiva onde a ossificação começa chama-se **centro de ossificação primária**. O processo tem início pela diferenciação de células mesenquimatosas que se transformam em grupos de osteoblastos, os quais sintetizam o **osteoide** (matriz ainda não mineralizada), que logo se mineraliza, englobando alguns osteoblastos que se transformam em osteócitos (Figura 8.12). Como vários desses grupos surgem quase simultaneamente no centro de ossificação, há confluência das traves ósseas formadas, conferindo ao osso um aspecto esponjoso. Entre as traves formam-se cavidades que são penetradas por vasos sanguíneos e células mesenquimatosas indiferenciadas, que darão origem à medula óssea.

Os vários centros de ossificação crescem radialmente, acabando por substituir a membrana conjuntiva preexistente. A palpação do crânio dos recém-nascidos revela áreas moles – as fontanelas – onde as membranas conjuntivas ainda não foram substituídas por tecido ósseo.

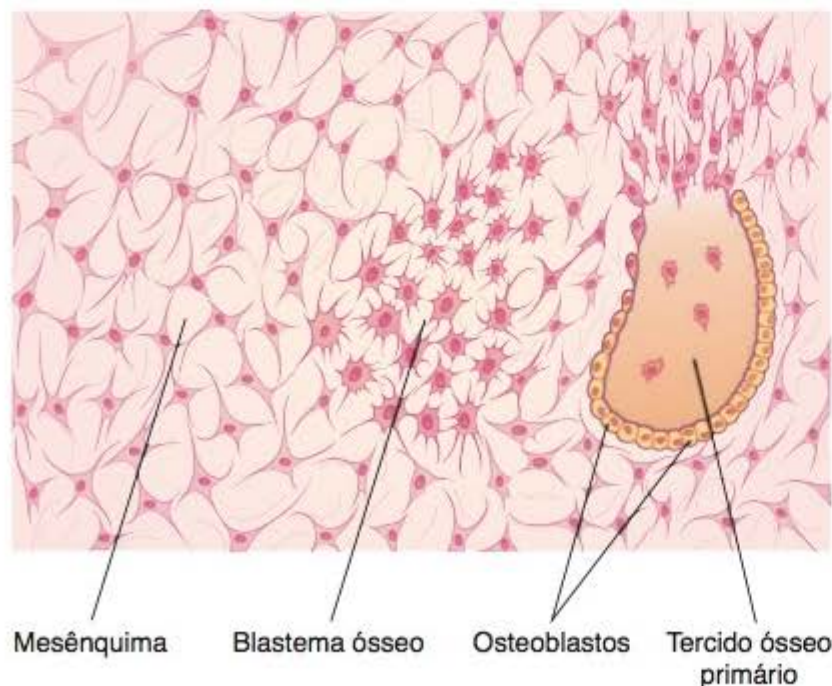



Figura 8.12 Início da ossificação intramembranosa. Células do mesênquima se tornam arredondadas e formam um blastema no qual, por diferenciação, originam-se osteoblastos que produzem tecido ósseo primário.

Nos ossos chatos do crânio, principalmente após o nascimento, verifica-se um predomínio acentuado da formação sobre a reabsorção de tecido ósseo nas superfícies interna e externa. Assim, formam-se as duas tábuas de osso compacto, enquanto o centro permanece esponjoso (díploe).

A parte da membrana conjuntiva que não sofre ossificação passa a constituir o endósteo e o periósteo.

Ossificação endocondral

A **ossificação endocondral** tem início sobre uma peça de cartilagem hialina, de forma parecida à do osso que se vai formar, porém de tamanho menor. Esse tipo de ossificação é o principal responsável pela formação dos ossos curtos e longos (Figura 8.13). A ossificação endocondral consiste essencialmente em dois processos. Primeiro, a cartilagem hialina sofre modificações, havendo hipertrofia dos condrócitos, redução da matriz cartilaginosa a finos tabiques, sua mineralização e a morte dos condrócitos por apoptose. Segundo, as cavidades previamente ocupadas pelos condrócitos são invadidas por capilares sanguíneos e células osteogênicas vindas do conjuntivo adjacente. Essas células diferenciam-se em osteoblastos, que depositarão matriz óssea sobre os tabiques de cartilagem calcificada (Figura 8.14). Desse modo, aparece tecido ósseo onde antes havia tecido cartilaginoso, sem que ocorra a transformação deste tecido naquele; os tabiques de matriz calcificada da cartilagem servem apenas de ponto de apoio à ossificação (Figura 8.15).

A formação dos ossos longos é um processo complexo. O molde cartilaginoso apresenta uma parte média estreitada e as extremidades dilatadas, correspondendo, respectivamente, à diáfise e às epífises do futuro osso. O primeiro tecido ósseo a aparecer no osso longo é formado por ossificação intramembranosa do pericôndrio que recobre a parte média da diáfise (Figura 8.13), formando um cilindro, o **colar ósseo**.

Enquanto se forma o colar ósseo, as células cartilaginosas envolvidas pelo mesmo hipertrofiam (aumentam de volume), morrem por apoptose e a matriz da cartilagem se mineraliza. Vasos sanguíneos, partindo do periósteo, atravessam o cilindro ósseo e penetram a cartilagem calcificada, levando consigo células osteoprogenitoras originárias do periósteo, que proliferam e se diferenciam em osteoblastos, os quais formam camadas contínuas nas superfícies dos tabiques cartilaginosos calcificados e iniciam a síntese da matriz óssea que logo se mineraliza. Forma-se, assim, tecido ósseo primário sobre os restos da cartilagem calcificada. Nos cortes histológicos, distingue-se a cartilagem calcificada por ser basófila, enquanto o tecido ósseo depositado sobre ela é acidófilo.

O centro de ossificação descrito, que aparece na parte média da diáfise, é chamado de **centro primário**. Seu crescimento rápido, em sentido longitudinal, ocupa toda a diáfise, que fica, assim, formada por tecido ósseo (Figura 8.13). Esse alastramento do centro primário é acompanhado pelo crescimento do cilindro ósseo que se formou a partir do pericôndrio e que cresce também na direção das epífises.

Desde o início da formação do centro primário surgem osteoclastos e ocorre absorção do tecido ósseo formado no centro da cartilagem, aparecendo, assim, o **canal medular**,

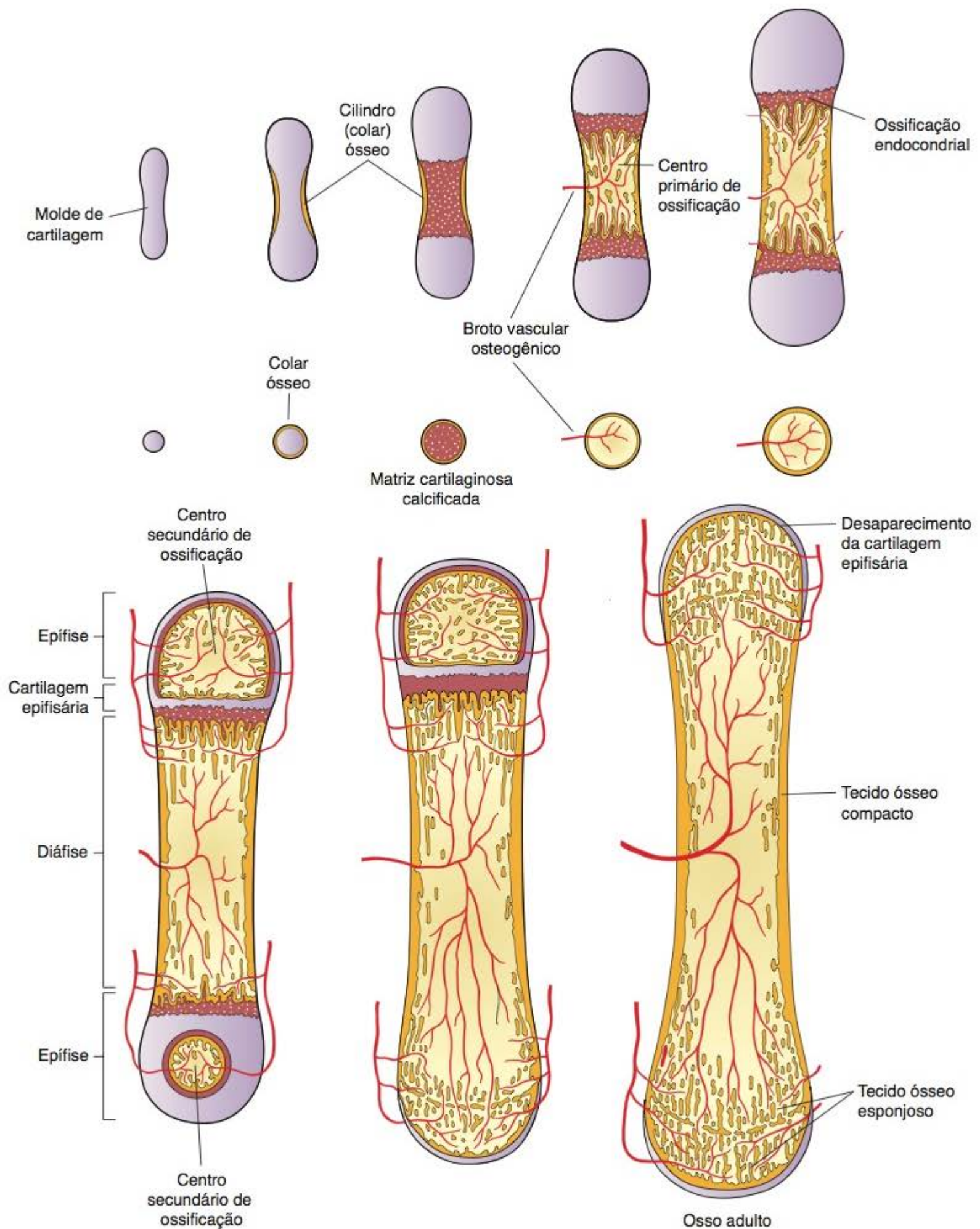



Figura 8.13 Formação de um osso longo a partir de um modelo cartilaginoso. Cartilagem hialina, *em roxo*; cartilagem calcificada, *em vinho e pontilhado*; tecido ósseo, *em amarelo*. As cinco figuras da fileira horizontal do centro representam cortes transversais da parte média das figuras da fileira superior. Note a formação do cilindro (ou colar) ósseo na parte média do modelo de cartilagem hialina, onde se inicia o processo de ossificação. O desenho mostra que a fusão da diáfise com as epífises, que determina a parada do crescimento do osso, ocorre em momentos diferentes, no mesmo osso. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Bloom W, Fawcett DW: *A Textbook of Histology*, 9th ed. Saunders, 1968.)

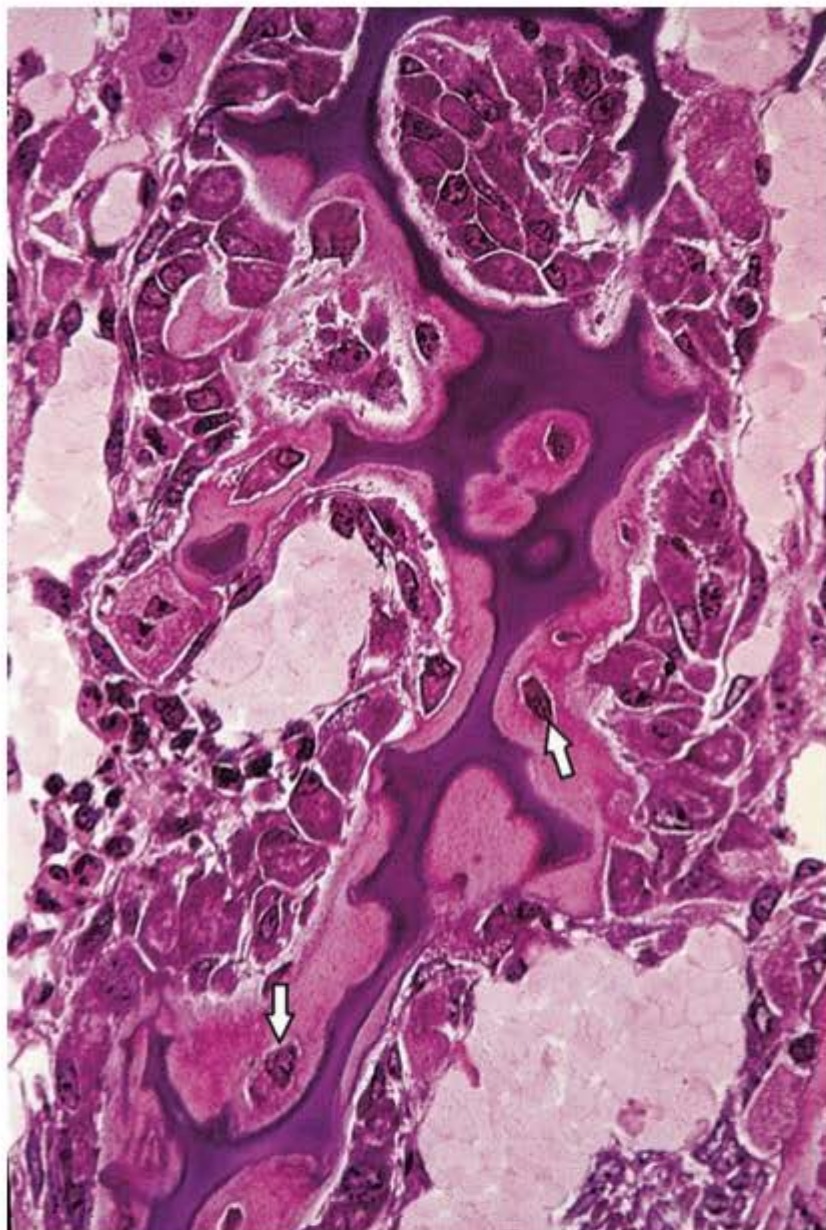



Figura 8.14 Fotomicrografia de ossificação endocondral. Note os restos de matriz cartilaginosa calcificada (roxo-escuro) envoltos por tecido ósseo que aparece com uma coloração clara. O tecido ósseo recém-formado está circundado por osteoblastos. Na matriz do tecido ósseo podem ser observados diversos osteócitos (*setas*). (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

Figura 8.15 Desenho esquemático que mostra a estrutura tridimensional das espículas ósseas do disco epifisário que, na realidade, são paredes, aparecendo como espículas nos cortes histológicos (*desenho de cima*). Cartilagem hialina, *em roxo*; cartilagem calcificada, *em vinho*; tecido ósseo, *em amarelo*. No *desenho de cima* está indicada a localização da região representada em três dimensões no destaque. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham AW: *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

o qual também cresce longitudinalmente à medida que a ossificação progride. À medida que se forma o canal medular, células sanguíneas, originadas de células hematógenas multipotentes (células-tronco) trazidas pelo sangue dão origem à medula óssea. As células-tronco hematógenas se fixam no microambiente do interior dos ossos, onde vão produzir todos os tipos de células do sangue, tanto na vida intrauterina como após o nascimento (Capítulo 13).

Mais tarde, formam-se os **centros secundários de ossificação** (Figura 8.13), um em cada epífise, porém não simultaneamente. Esses centros são semelhantes ao centro primário da diáfise, mas seu crescimento é radial em vez de longitudinal. A porção central do osso formado nos centros secundários (nas epífises) também contém medula óssea.

Quando o tecido ósseo formado nos centros secundários ocupa as epífises, o tecido cartilaginoso torna-se reduzido a dois locais: a cartilagem articular, que persistirá por toda a vida e não contribui para a formação de tecido ósseo (Figura 8.15), e a cartilagem de conjugação ou disco epifisário (Figuras 8.15 e 8.16). Esta é constituída por um disco cartilaginoso que não foi penetrado pelo osso em expansão e que será responsável, de agora em diante, pelo crescimento longitudinal do osso. A cartilagem de conjugação fica entre o tecido ósseo das epífises e o da diáfise. Seu desaparecimento por ossificação, aproximadamente aos 20 anos de idade, determina a parada do crescimento longitudinal dos ossos.

Na cartilagem de conjugação, começando ao lado da epífise, distinguem-se as cinco zonas (Figura 8.16):

- **Zona de repouso**: na qual existe cartilagem hialina sem qualquer alteração morfológica
- **Zona de cartilagem seriada ou de proliferação**: na qual os condrócitos dividem-se rapidamente e formam fileiras ou colunas paralelas de células achatadas e empilhadas no sentido longitudinal do osso
- **Zona de cartilagem hipertrófica**: zona que apresenta condrócitos muito volumosos, com depósitos citoplasmáticos de glicogênio e lipídios. A matriz fica reduzida a tabiques delgados, entre as células hipertróficas. Os condrócitos entram em apoptose
- **Zona de cartilagem calcificada**: zona em que ocorre a mineralização dos delgados tabiques de matriz cartilaginosa e termina a apoptose dos condrócitos
- **Zona de ossificação**: zona em que aparece tecido ósseo. Capilares sanguíneos e células osteoprogenitoras originadas do periósteo invadem as cavidades deixadas pelos condrócitos mortos. As células osteoprogenitoras se diferenciam em osteoblastos, que formam uma camada

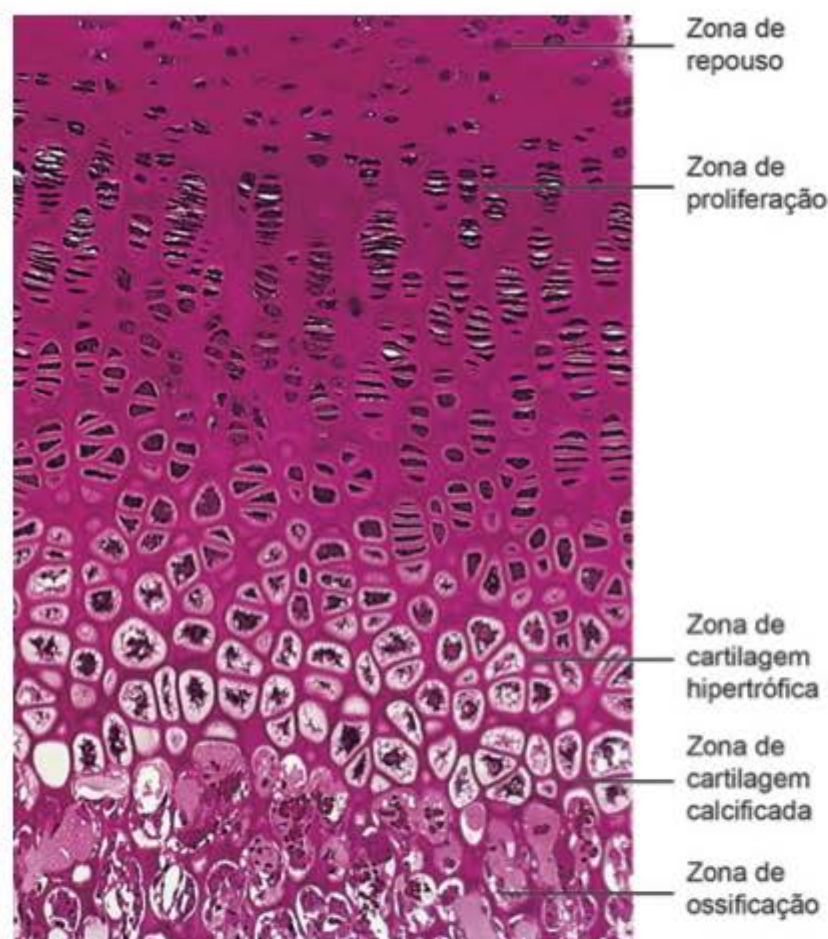



Figura 8.16 Fotomicrografia do disco epifisário, que mostra as cinco zonas, as alterações que têm lugar na cartilagem e a formação de tecido ósseo. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Pequeno aumento.)

Figura 8.17 Fotomicrografia de uma parte do disco epifisário, que mostra alguns detalhes da ossificação endocondral. A matriz da cartilagem rica em colágeno tipo II cora-se em roxo e está recoberta por tecido ósseo neoformado, contendo colágeno tipo I (vermelho). Células da medula óssea hematógena e células adiposas preenchem o espaço entre as traves ósseas. (Picrosirius-hematoxilina. Médio aumento.)

contínua sobre os restos da matriz cartilaginosa calcificada. Sobre esses restos de matriz cartilaginosa, os osteoblastos depositam a matriz óssea (Figuras 8.17 a 8.19).

A matriz óssea calcifica-se e aprisiona osteoblastos, que se transformam em osteócitos. Desse modo, formam-se as espículas ósseas, com uma parte central de cartilagem calcificada e uma parte superficial de tecido ósseo primário (Figura 8.14). As espículas receberam esse nome em razão do seu aspecto nos cortes histológicos. Na verdade, elas representam cortes de paredes delimitando cavidades alongadas, conforme mostra a Figura 8.15.

Não existe ainda uma hipótese para o mecanismo de calcificação que seja universalmente aceita. Sabe-se que a calcificação começa pela deposição de sais de cálcio sobre as fibrilas colágenas, um processo que parece ser induzido por proteoglicanos e glicoproteínas da matriz. A deposição dos sais de cálcio é também influenciada pela concentração desses minerais em vesículas do citoplasma dos osteoblastos. Essas vesículas são expelidas para a matriz (**vesículas da matriz**). Além disso, existe ainda a participação da enzima fosfatase alcalina, sintetizada pelos osteoblastos.

Para saber mais

Crescimento dos ossos

O crescimento dos ossos consiste na formação de tecido ósseo novo, associada à reabsorção parcial de tecido já formado; deste modo, os ossos conseguem manter sua forma enquanto crescem.

Os ossos chatos crescem por formação do tecido ósseo pelo periósteo situado entre as suturas e na face externa do osso, enquanto ocorre reabsorção na face interna. Sendo extremamente plástico, o tecido ósseo responde, por exemplo, ao crescimento do encéfalo, formando uma caixa craniana do tamanho adequado. Havendo deficiência no crescimento do encéfalo, a caixa craniana será pequena. Em contrapartida, nas crianças com hidrocefalia, por exemplo, cujo encéfalo é muito volumoso, a caixa craniana é também muito maior do que o normal.

Nos adultos também existe remodelação dos ossos, um processo fisiológico que ocorre simultaneamente em diversas partes do esqueleto. Nesse caso a remodelação não está relacionada com o crescimento e é muito mais lenta. Estima-se que a remodelação nas crianças pequenas seja 200 vezes mais rápida do que nos adultos.

Nos ossos longos, as epífises aumentam de tamanho em razão do crescimento radial da cartilagem, acompanhado por ossificação endocondral. A diáfise cresce em extensão pela atividade dos discos epifisários e, em espessura, pela formação de tecido ósseo na superfície externa da diáfise, com reabsorção na superfície interna. Esta reabsorção interna aumenta o diâmetro do canal medular.

Apesar da sua resistência às pressões e da sua rigidez, o tecido ósseo é muito plástico, sendo capaz de remodelar sua estrutura interna em resposta a modificações nas forças a que está submetido.

Figura 8.18 Ossificação endocondral. Na região superior da trabécula é possível observar uma fileira de osteoblastos com citoplasma fortemente basófilo, o que está de acordo com a atividade dessas células produtoras de proteínas, principalmente colágeno tipo I. A *seta* aponta um osteoblasto recentemente capturado pela matriz. Entre a camada de osteoblastos e a matriz mineralizada existe uma faixa clara de matriz ainda não mineralizada, denominada osteoide. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

Figura 8.19 Corte da extremidade de um osso longo, mostrando a epífise, o disco epifisário e o tecido ósseo recentemente formado. (Coloração pelo picrosirius. Fotomicrografia com luz polarizada. Pequeno aumento.)

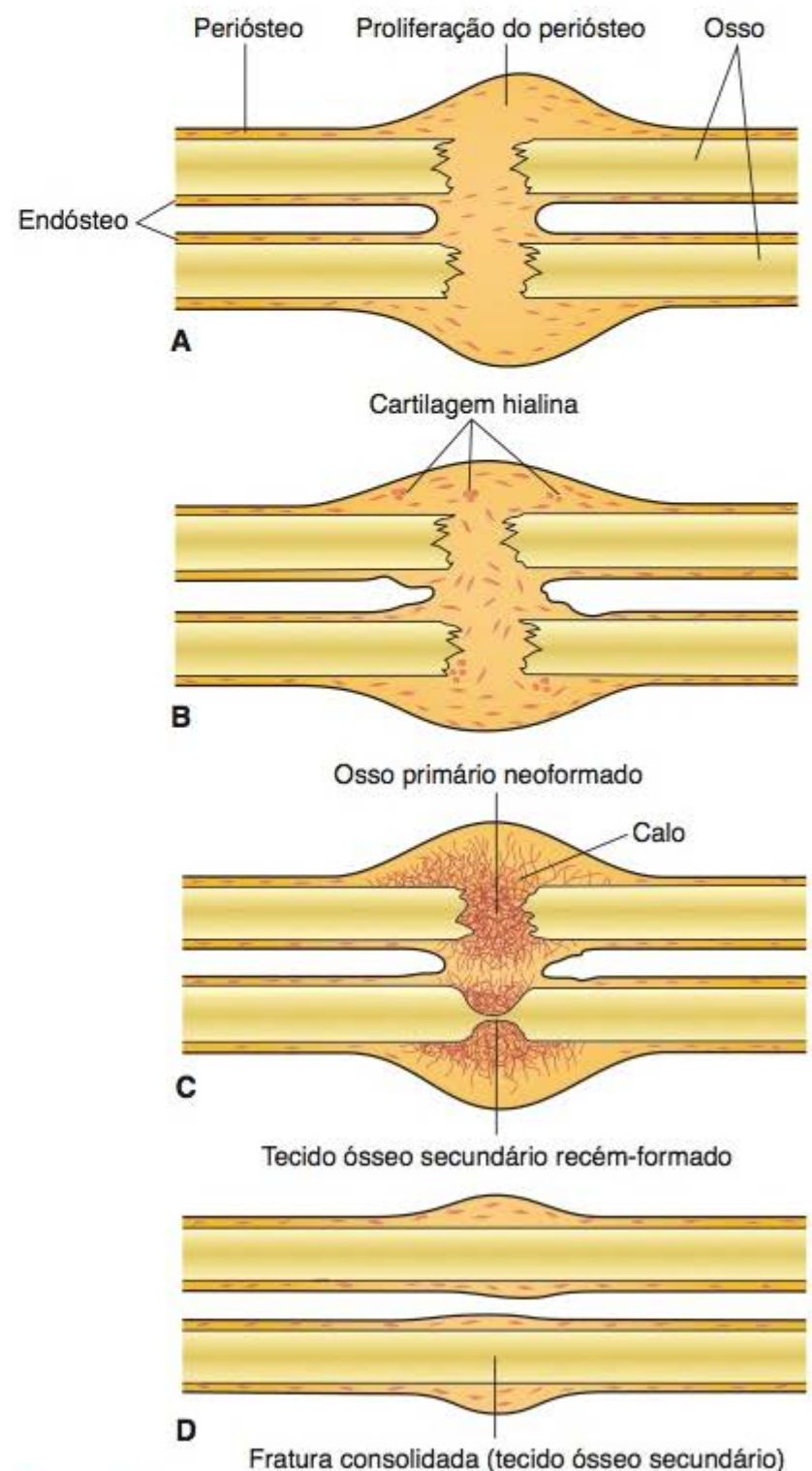



Figura 8.20 Os desenhos esquemáticos mostram o processo de reparação da fratura, por formação de novo tecido ósseo a partir do endósteo e do periósteo.

Histologia aplicada

Plasticidade do tecido ósseo alveolar

A posição dos dentes na arcada dentária pode ser modificada por pressões laterais exercidas por aparelhos ortodônticos. Ocorrem reabsorção óssea no lado em que a pressão da raiz do dente atua sobre o osso alveolar e neoformação óssea no lado oposto, que está sujeito a uma tração por meio do ligamento periodontal (ver Capítulo 15). Desse modo, o dente é deslocado na arcada dentária, à medida que o osso alveolar é remodelado. Este é um exemplo da plasticidade do tecido ósseo, apesar das características de rigidez desse tecido.

Outro exemplo são as fraturas nos ossos longos de crianças. Quando os dois pedaços do osso não são ajustados perfeitamente, o defeito é corrigido durante o crescimento da criança, pela remodelação do tecido ósseo com neoformação e reabsorção coordenadas de tal modo que a forma do osso é reconstituída com sucesso.

Consolidação das fraturas

Nos locais de fratura óssea, ocorre hemorragia, pela lesão dos vasos sanguíneos, destruição de matriz e morte de células ósseas.

Para que a reparação se inicie, o coágulo sanguíneo e os restos celulares e da matriz devem ser removidos pelos macrófagos. O periósteo e o endósteo próximos à área fraturada respondem com intensa proliferação, formando um tecido muito rico em células osteoprogenitoras que constitui um colar em torno da fratura e penetra entre as extremidades ósseas rompidas (Figura 8.20A e B). Nesse anel ou colar conjuntivo, bem como no conjuntivo que se localiza entre as extremidades ósseas fraturadas, surge tecido ósseo primário ou imaturo, tanto pela ossificação endocondral de pequenos pedaços de cartilagem que aí se formam, como também por ossificação intramembranosa. Podem, pois, ser encontradas no local de reparação, ao mesmo tempo, áreas de cartilagem, áreas de ossificação intramembranosa e áreas de ossificação endocondral. Esse processo evolui de modo a aparecer, após algum tempo, um calo ósseo que envolve a extremidade dos ossos fraturados. O calo ósseo é constituído por tecido ósseo imaturo que une provisoriamente as extremidades do osso fraturado (Figura 8.20C).

As trações e pressões exercidas sobre o osso durante a reparação da fratura, e após o retorno do paciente a suas atividades normais, causam a remodelação do calo ósseo e sua completa substituição por tecido ósseo secundário ou lamelar (Figura 8.20D). Se essas trações e pressões forem idênticas às exercidas sobre o osso antes da fratura, a estrutura do osso voltará a ser a mesma que existia anteriormente. Ao contrário dos outros tecidos conjuntivos, o tecido ósseo, apesar de ser rígido, consolida-se sem a formação de cicatriz.

Para saber mais

Papel metabólico do tecido ósseo

O esqueleto contém 99% do cálcio do organismo e funciona como uma reserva desse íon, cuja concentração no sangue (calcemia) deve ser mantida constante, para o funcionamento normal do organismo.

Há um intercâmbio contínuo entre o cálcio do plasma sanguíneo e o dos ossos. O cálcio absorvido da alimentação e que faria aumentar a concentração sanguínea desse íon é depositado rapidamente no tecido ósseo, e, inversamente, o cálcio dos ossos é mobilizado quando sua concentração diminui no sangue.

Existem dois mecanismos de mobilização do cálcio depositado nos ossos. O primeiro é a simples transferência dos íons dos cristais de hidroxiapatita para o líquido intersticial, do qual o cálcio passa para o sangue. Esse mecanismo, puramente físico, é favorecido pela grande superfície dos cristais de hidroxiapatita e ocorre principalmente no osso esponjoso. As lamelas ósseas mais jovens pouco calcificadas, que existem mesmo no osso adulto, devido à remodelação contínua, são as que recebem e cedem Ca^{2+} com maior facilidade. Essas lamelas são mais importantes na manutenção da calcemia do que as lamelas antigas, muito calcificadas e cujos papéis principais são de suporte e proteção.

O segundo mecanismo da mobilização do cálcio é de ação mais lenta e se deve a ação do hormônio da paratireoide, ou paratormônio, sobre o tecido ósseo. Este hormônio causa um aumento no número de osteoclastos e reabsorção da matriz óssea, com liberação de fosfato de cálcio e aumento da calcemia. A concentração de $(PO_4)^{3-}$ não aumenta no sangue, porque o próprio paratormônio acelera a excreção renal de íons fosfato. O paratormônio atua sobre receptores localizados nos osteoblastos. Em resposta a esse sinal, os osteoblastos deixam de sintetizar colágeno e iniciam a secreção do fator estimulador dos osteoclastos.

Outro hormônio, a calcitonina, produzido pelas células parafoliculares da tireoide, inibe a reabsorção da matriz e, portanto, a mobilização do cálcio. A calcitonina tem um efeito inibidor sobre os osteoclastos.

Histologia aplicada

Importância do cálcio na alimentação

Como a concentração de cálcio no sangue e nos tecidos deve ser mantida constante, a carência alimentar deste mineral causa descalcificação dos ossos, que se tornam mais transparentes aos raios X e predispostos a fraturas. A descalcificação óssea pode também ser devida a uma produção excessiva de paratormônio (hiperparatireoidismo), o que provoca intensa reabsorção óssea, aumento de Ca^{2+} e $(PO_4)^{3-}$ no sangue, bem como deposição anormal de sais de cálcio em vários órgãos, principalmente nos rins e na parede das artérias.

O oposto ocorre na osteopetrose, doença causada por defeito nas funções dos osteoclastos, com superprodução de tecido ósseo muito compactado e rígido. A osteopetrose causa obliteração das cavidades que contêm medula óssea formadora de células do sangue, resultando em anemia e deficiência em leucócitos (glóbulos brancos), o que reduz a resistência dos pacientes às infecções.

Efeitos de deficiências nutricionais

O tecido ósseo é sensível a diversos fatores nutricionais, principalmente durante a fase de crescimento.

A deficiência de cálcio leva a uma calcificação incompleta da matriz orgânica produzida. A deficiência de cálcio pode decorrer da carência desse mineral nos alimentos ou da falta do pró-hormônio vitamina D, que é importante para a absorção dos íons Ca^{2+} e $(PO_4)^{3-}$ pelo intestino delgado.

Na criança, a deficiência de cálcio causa o raquitismo. Nesta doença a matriz óssea não se calcifica normalmente, de modo que as espículas ósseas formadas pelo disco epifisário se deformam, por não suportarem as pressões normais exercidas sobre elas pelo peso corporal e pela ação muscular. Em consequência, os ossos não crescem normalmente e as extremidades dos ossos longos se deformam.

(*continua*)

Histologia aplicada (*continuação*)

No adulto, a falta de cálcio leva à osteomalacia, que se caracteriza pela calcificação deficiente da matriz óssea neoformada e descalcificação parcial da matriz já calcificada, com a consequente fragilidade óssea. Porém, como no adulto não mais existem as cartilagens de conjugação, não ocorrem as deformações dos ossos longos nem o atraso do crescimento, característicos do raquitismo.

Hormônios que atuam nos ossos

Além do hormônio das paratireoides e da calcitonina produzida pela tireoide, ambos já mencionados, diversos outros hormônios atuam no tecido ósseo.

A parte anterior da hipófise produz o hormônio do crescimento, que estimula o crescimento em geral, tendo efeito particularmente acentuado sobre a cartilagem epifisária. Todavia, os efeitos desse hormônio não são diretos. Ele estimula certos órgãos, principalmente o fígado, a sintetizar polipeptídios denominados somatomedinas, que têm efeito sobre o crescimento. A falta desse hormônio durante o crescimento produz o nanismo hipofisário. Sua produção excessiva, como ocorre em alguns tumores da hipófise, causa o gigantismo, em crianças, e a acromegalia, quando aparece em adultos. No gigantismo há um desenvolvimento excessivo do comprimento dos ossos longos. No adulto, como o excesso de hormônio do crescimento atua quando já não existem mais as cartilagens epifisárias, os ossos não podem crescer em comprimento, mas crescem em espessura (crescimento perióstico), dando origem à acromegalia, condição em que os ossos, principalmente os longos, tornam-se muito espessos.

Os hormônios sexuais, tanto masculino (testosterona) como feminino (estrógenos), têm um efeito complexo sobre os ossos, sendo, de um modo geral, estimuladores da formação de tecido ósseo. Esses hormônios influem sobre o aparecimento e o desenvolvimento dos centros de ossificação. A maturação sexual precoce, causada por tumores que secretam hormônios sexuais, retarda o crescimento corporal, pois, nestes casos, a cartilagem epifisária é substituída precocemente por tecido ósseo. Nos casos de desenvolvimento deficiente das gônadas ou de castração de animais em crescimento, as cartilagens epifisárias permanecem por período mais longo, de modo que o animal alcança um tamanho acima do normal.

Baixa concentração de estrógenos é ainda a principal causa da osteoporose. Nesta doença os ossos se tornam menos resistentes, mas a causa não é a deficiência nutricional de cálcio nem de vitamina D. Na osteoporose a concentração de cálcio na matriz orgânica é normal, mas a quantidade de tecido ósseo é menor, e o osso apresenta amplos canais de reabsorção. Esta condição, que pode aparecer em pacientes imobilizados e em pessoas idosas, principalmente mulheres após a menopausa, decorre de um desequilíbrio na remodelação dos ossos, com predomínio da reabsorção sobre a neoformação de tecido ósseo. Tal condição pode ser revertida com a suplementação de cálcio e vitamina D e principalmente por meio da reposição de estrógenos.

A deficiência no hormônio da tireoide, em crianças, causa o cretinismo, caracterizado por retardamento mental e nanismo. Na deficiência do hormônio da tireoide ocorre diminuição na produção de hormônio do crescimento pela hipófise. Além disso, o hormônio da tireoide potencializa os efeitos do hormônio do crescimento sobre os tecidos. Foi observado, em camundongos adultos, que o sistema nervoso central participa da regulação da remodelação do tecido ósseo. Esse mecanismo regulador envolve a participação do hormônio leptina, produzido pelo tecido adiposo, e pode ser a explicação para o fato de que os ossos das pessoas obesas têm maior massa e maior concentração de sais de cálcio.

Tumores dos ossos

As células do osso podem escapar aos mecanismos normais que controlam sua proliferação e dar origem a tumores de maior ou menor malignidade. Como os ossos contêm tecidos ósseo e cartilaginoso, tumores de células cartilaginosas também podem aparecer nos ossos. Os benignos são chamados condromas, e os malignos, condrossarcomas. Os tumores formados de células ósseas são os osteomas (osteoblastomas e osteoclastomas) e os osteossarcomas. Os primeiros são benignos, mas os osteossarcomas são malignos. Os osteossarcomas se caracterizam pela existência de osteoblastos pleomórficos (morfologia irregular e variada) e que se dividem por mitose com muita frequência, associados a osteoide por eles sintetizado. A maioria dos casos de osteossarcoma ocorre em adolescentes ou adultos jovens. Os locais mais frequentemente acometidos são a extremidade inferior do fêmur e as extremidades superiores da tíbia e do úmero.

▸ Articulações

Os ossos unem-se uns aos outros para constituir o esqueleto por meio de estruturas formadas por tecidos conjuntivos, as articulações. Elas podem ser classificadas em **diartroses**, que possibilitam grandes movimentos dos ossos, e **sinartroses**, nas quais não ocorrem movimentos ou, quando ocorrem, são muito limitados. Conforme o tecido que une as peças ósseas, distinguem-se três tipos de sinartroses: as **sinostoses**, as **sincondroses** e as **sindesmoses**.

Nas sinostoses, que são totalmente desprovidas de movimentos, os ossos são unidos por tecido ósseo. Encontram-se unindo os ossos chatos do crânio em idosos. Em crianças e adultos jovens, a união desses ossos é realizada por tecido conjuntivo denso.

As sincondroses são articulações nas quais existem movimentos limitados, sendo as peças ósseas unidas por cartilagem hialina. Encontram-se, por exemplo, na articulação da primeira costela com o esterno.

As sindesmoses são, como as sincondroses, dotadas de algum movimento, e nelas o tecido que une os ossos é o conjuntivo denso. São exemplos: sínfise pubiana e articulação tibiofibular inferior.

As diartroses são as articulações dotadas de grande mobilidade; geralmente são as que unem os ossos longos (Figuras 8.21 e 8.22). Nas diartroses existe uma cápsula que liga as extremidades ósseas, delimitando uma cavidade fechada, a **cavidade articular**. Esta cavidade contém um líquido incolor, transparente e viscoso, o **líquido sinovial**, que é um dialisado do plasma sanguíneo contendo elevado teor de ácido hialurônico, sintetizado pelas células da camada sinovial. O deslizamento das superfícies articulares que são revestidas por cartilagem hialina (Figura 8.21), sem pericôndrio, é facilitado pelo efeito lubrificante do ácido hialurônico. O líquido sinovial é uma via transportadora de substâncias entre a cartilagem articular (avascular) e o sangue dos capilares da membrana sinovial. Nutrientes e O_2 passam do sangue para a cartilagem articular e CO_2 difunde-se em sentido contrário.

A resiliência da cartilagem é um eficiente amortecedor das pressões mecânicas intermitentes que são exercidas

Figura 8.21 Desenho esquemático de uma diartrose. A cápsula é formada por duas partes: a camada fibrosa externa e a camada sinovial (membrana sinovial) que reveste a cavidade articular, exceto as áreas de cartilagem.

sobre a cartilagem articular. Mecanismo similar ocorre nos discos intervertebrais (Figura 8.23). Moléculas de proteoglicanos isoladas ou que formam agregados constituem um feltro contendo grande número de moléculas de água. Esses componentes da matriz, ricos em glicosaminoglicanos muito ramificados e hidratados, funcionam como uma mola biomecânica. A aplicação de pressão força a saída de água da cartilagem para o líquido sinovial. A expulsão da água condiciona o aparecimento de outro mecanismo que contribui para a resiliência da cartilagem. Esse mecanismo é a repulsão eletrostática recíproca entre os grupamentos carboxila e sulfato dos glicosaminoglicanos, ambos com carga elétrica negativa. Essas cargas negativas também são responsáveis pela separação das ramificações dos glicosaminoglicanos, criando espaços que serão ocupados pelas moléculas de água. Quando desaparecem as pressões, a água é atraída de volta para os interstícios entre as ramificações dos glicosaminoglicanos. O movimento de água, com nutrientes e gases dissolvidos, é desencadeado pelo uso da articulação. Esse movimento de líquido é essencial para a nutrição da cartilagem e para as trocas de O_2 e CO_2 entre a cartilagem e o líquido sinovial.

As cápsulas das diartroses (Figura 8.21) têm estruturas diferentes, conforme a articulação considerada, sendo, em geral, constituídas por duas camadas, uma externa, a **camada fibrosa**, e uma interna, a **camada** ou **membrana sinovial** (Figura 8.24).

O revestimento da camada sinovial é constituído por dois tipos celulares. Um parece fibroblasto e o outro tem o aspecto e a atividade funcional semelhantes ao macrófago (Figura 8.25). A camada fibrosa da cápsula articular é formada por tecido conjuntivo denso.

Histologia aplicada

Artrite reumatoide é uma doença crônica autoimune, caracterizada por um processo inflamatório iniciado na membrana sinovial, resultando em deformidade e destruição das estruturas articulares (cartilagens e ossos subjacentes) além de tendões e ligamentos justapostos à articulação. Em geral, acomete pequenas e grandes articulações em associação a manifestações sistêmicas como rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Quando envolve outros órgãos (coração, pulmões, rins etc.), a morbidade é maior. Acomete mais as mulheres do que os homens, e sua incidência aumenta com a idade. Com a progressão da doença, os pacientes podem desenvolver incapacidade de executar atividades diárias e profissionais, sendo assim o diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento fundamentais para prevenir ou impedir lesão articular permanente e irreversível.

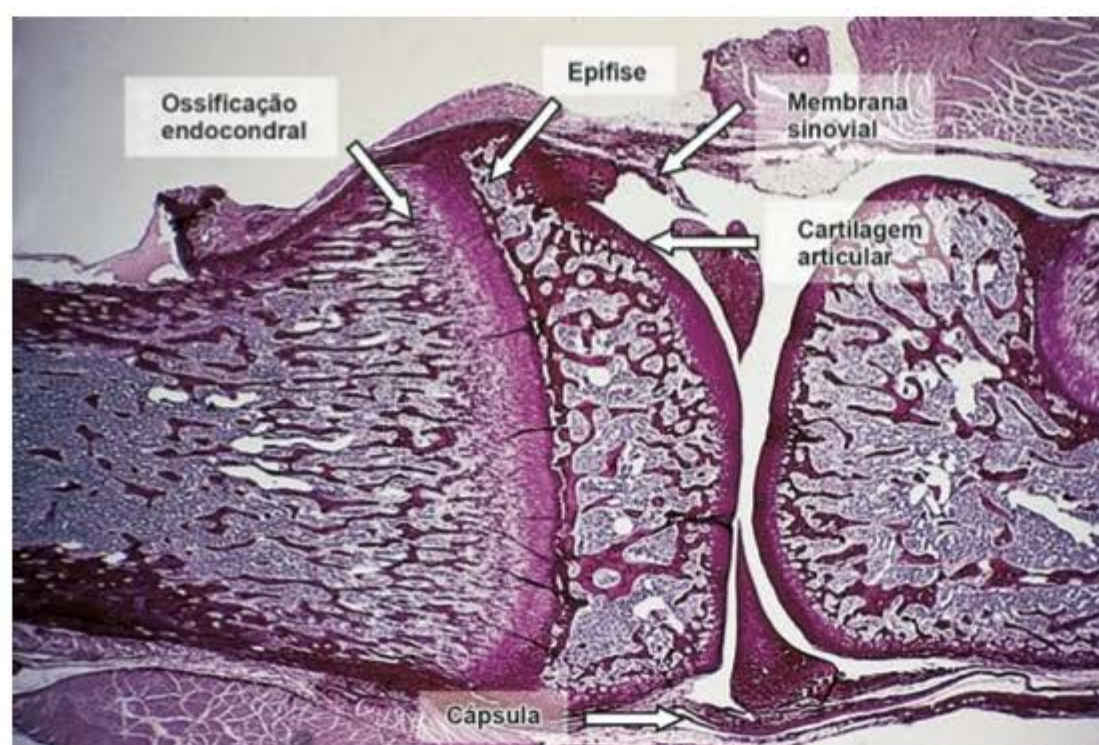



Figura 8.22 Fotomicrografia de uma diartrose. Corte do joelho de uma cobaia. (Picrosirius-hematoxilina. Pequeno aumento.)

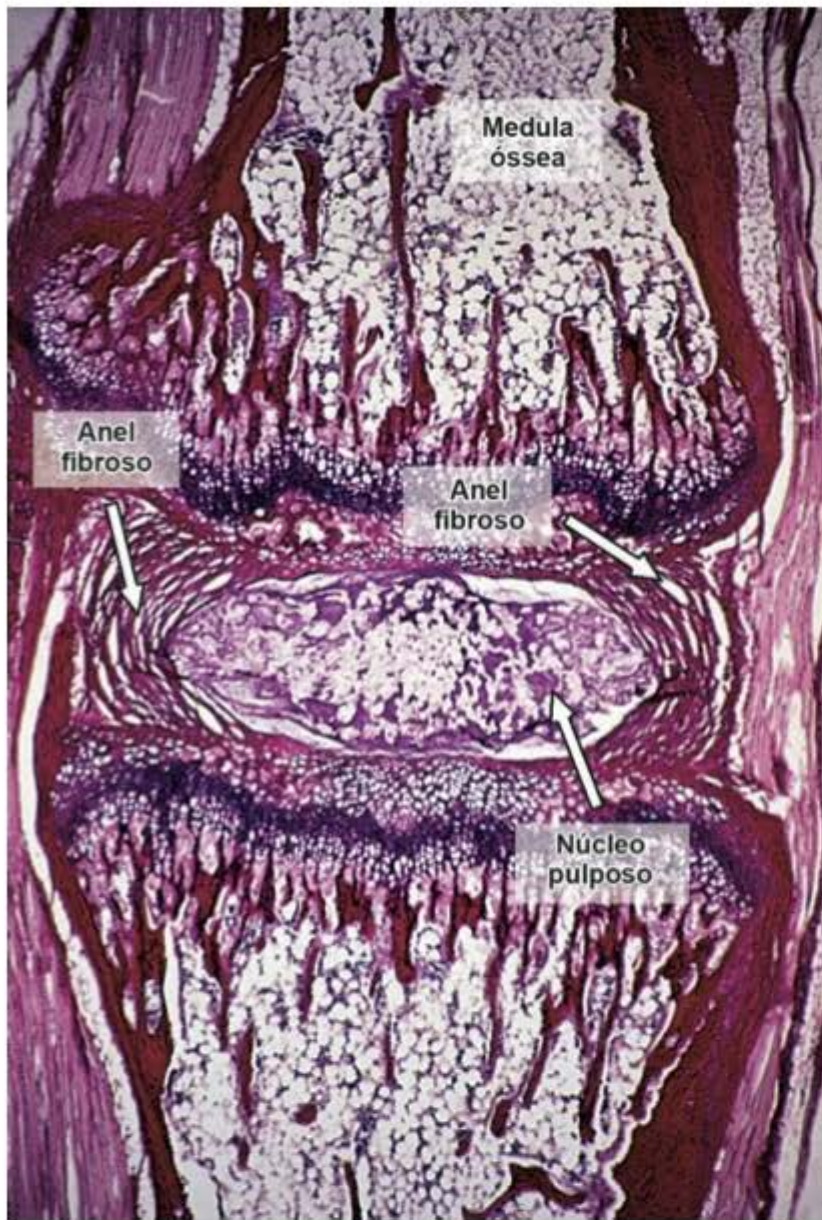



Figura 8.23 Exemplo de um tipo especial de articulação. Corte da cauda de um rato, que mostra, no centro, um disco intervertebral que consiste em camadas concêntricas de fibrocartilagem (anel fibroso) envolvendo o núcleo pulposo (ver Capítulo 7). O núcleo pulposo é formado por células residuais da notocorda do embrião, imersas em matriz extracelular viscosa. (Picrosirius-hematoxilina. Pequeno aumento.)

Figura 8.24 Esquema da estrutura histológica da membrana sinovial. O revestimento é constituído por células do tecido conjuntivo, cuja disposição lembra um epitélio (arranjo epitelioide). Não existe lâmina basal entre o revestimento e o tecido conjuntivo subjacente. Este tecido é ricamente vascularizado e contém adipócitos (Ad), que, em certas regiões, predominam sobre os outros tipos celulares. (Adaptada de Cossermelli W: *Reumatologia Básica*, S. Paulo, Sarvier, 1972. Reproduzida com permissão.)

Células de revestimento

Tecido conjuntivo

Capilares sanguíneos

Ad

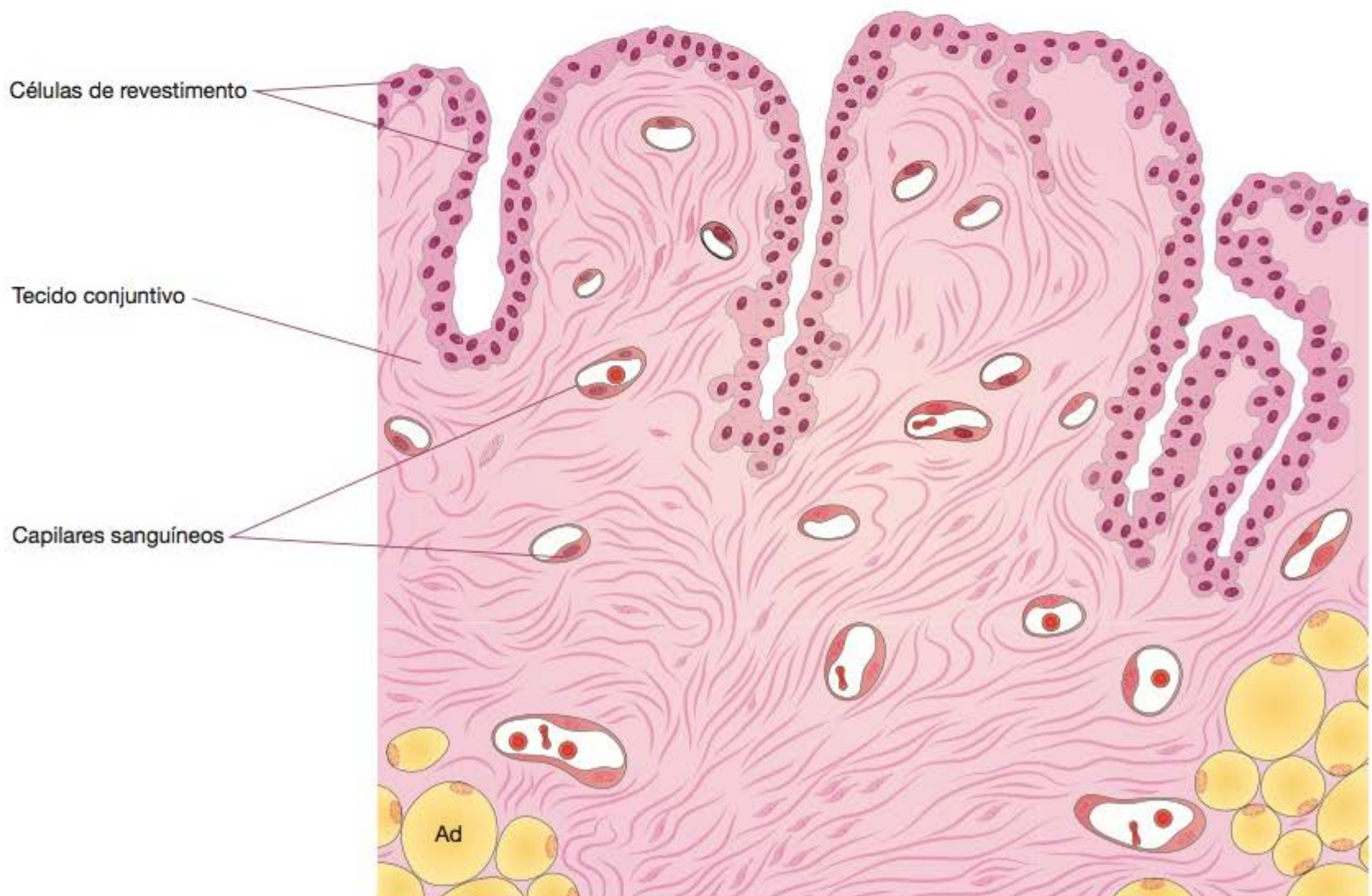
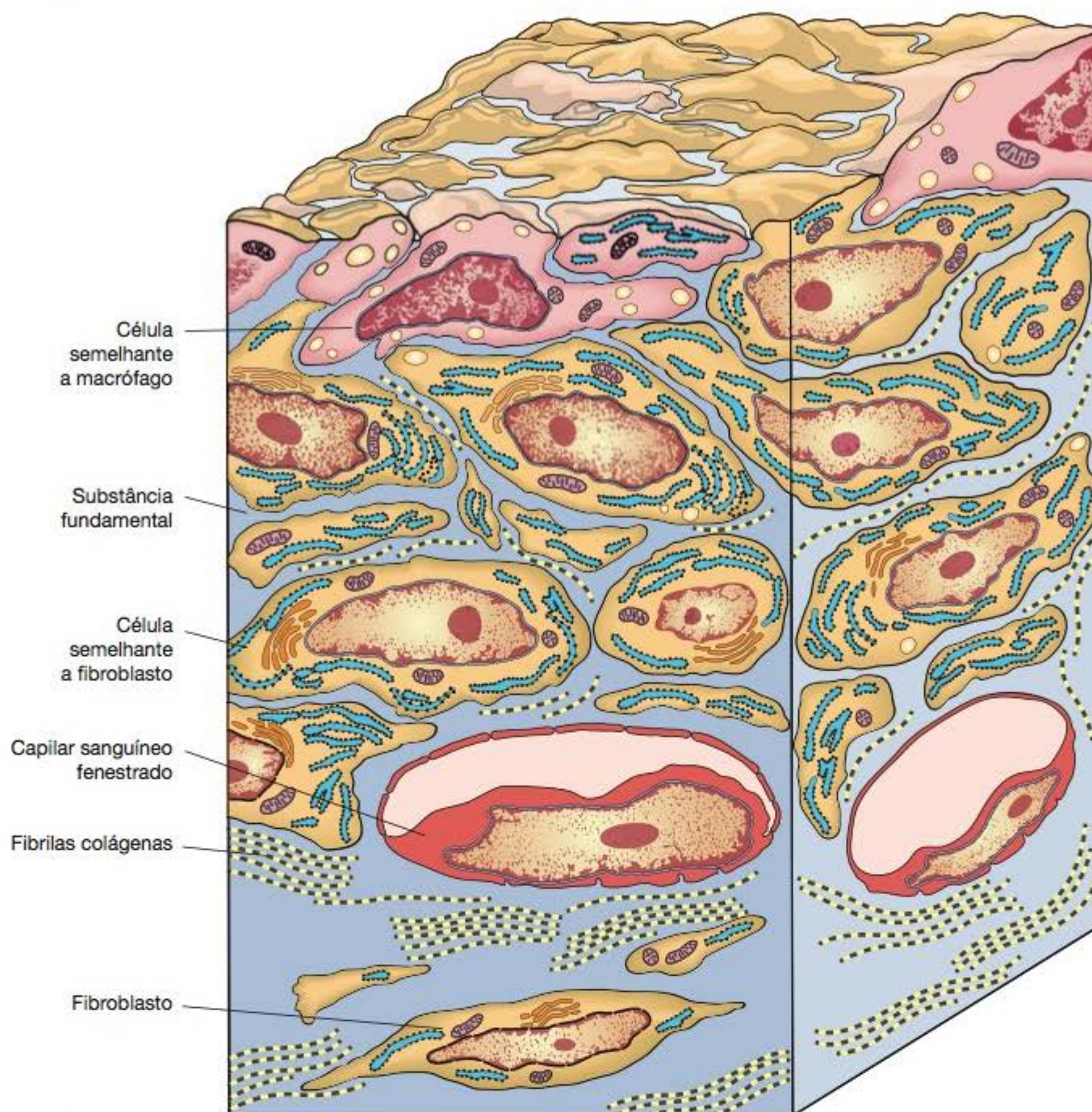



Figura 8.25 Representação tridimensional da ultraestrutura da membrana sinovial. As células M (semelhantes a macrófagos) e F (semelhantes a fibroblastos) são separadas por pequena quantidade de matriz extracelular do tecido conjuntivo, que, desse modo, fica em contato com o líquido sinovial. Não existe lâmina basal entre o revestimento e o tecido conjuntivo. Os capilares sanguíneos do conjuntivo são fenestrados (célula endotelial com poros), o que facilita as trocas entre o sangue e o líquido sinovial. (Adaptada de Barland, Novikoff and Hamerman. *J Cell Biol* **14**:1962. Segundo Cossermelli W: *Reumatologia Básica*. S. Paulo, Sarvier, 1972. Reproduzida com permissão.)

▸ Bibliografia

Cohen MM: The new bone biology: Pathologic, molecular, and clinical correlates. *American Journal of Medical Genetics* (Part A) **140A**:2646, 2006.

Demers C, Handy RC: Bone morphogenetic proteins. *Sci & Med* **6**(6):8, 1999.

Ducy P *et al.*: Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* **100**:197, 2000.

Ducy P *et al.*: The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* **289**:1421, 2000.

Ghadially FN: *Fine Structure of Synovial Joints*. Butterworth, 1983.

Gunness M, Hock JM: Anabolic effect of parathyroid hormone on cancellous and cortical bone histology. *Bone* **14**:277, 1993.

Hancox NM: *Biology of Bone*. Cambridge Univ Press, 1972.

Holtrop ME: The ultrastructure of bone. *Ann Clin Lab Sci* **5**:264, 1975.

Jotereau FV, LeDouarin NM: The developmental relationship between osteocytes and osteoclasts: A study using the quail-chick nuclear marker in endochondral ossification. *Dev Biol* **63**:253, 1978.

Kollet O *et al.*: The multiple roles of osteoclasts in host defense: bone remodeling and hematopoietic stem cell mobilization. *Annu Rev Immunol* **25**:51, 2007.

Levick JR: Synovial fluid hydraulics. *Sci & Med* **3**(5):52, 1996.

Marks Jr SC and Popoff SN: Bone cell biology: the regulation of development structure, and function in the skeleton. *Amer J Anat* **183**:1, 1988.

Mundy GR *et al.*: The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells. *Bone* **17**:71, 1995.

Roach HI, Clark NM: Physiological cell death of chondrocytes *in vivo* is not confined to apoptosis. New observations on mammalian growth plate. *J Bone Joint Surg Br* **82**:601, 2000.

Robling AG *et al.*: Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng* **8**:455, 2006.

Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science* **289**:1508, 2000.

Ross PD *et al.*: Bone mass and beyond: risk factors for fractures. *Calcified Tissue International* **53**:S134, 1993.

Teltelbaum SL: Bone resorption by osteoclasts. *Science* **289**:1504, 2000.

Termine JD *et al.*: Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. *Cell* **26**:99, 1981.

Urist MR: *Fundamental and Clinical Bone Physiology*. Lippincott, 1980.

Yin T, Li L: The stem cell niches in bone. *The Journal of Clinical Investigation* **16**(5):1195, 2006.

9 Tecido Nervoso

Durante a evolução dos metazoários surgiram dois sistemas de integração para coordenar as funções dos vários órgãos especializados que apareceram nesses animais: o sistema **nervoso** e o **endócrino**.

O tecido nervoso é distribuído pelo organismo, interligando-se e formando uma rede de comunicações, que constitui o sistema nervoso. Anatomicamente, este sistema é dividido em: (1) **sistema nervoso central** (**SNC**), formado pelo encéfalo, constituintes neurais do sistema fotorreceptor e medula espinal, e (2) **sistema nervoso periférico** (**SNP**), formado pelos nervos e por pequenos agregados de células nervosas denominados **gânglios nervosos** (Figura 9.1). Os nervos são constituídos principalmente por prolongamentos dos **neurônios** (células nervosas) situados no SNC ou nos gânglios nervosos.

O tecido nervoso apresenta dois componentes principais: (1) os **neurônios**, células geralmente com longos prolongamentos, e (2) vários tipos de células da **glia** ou **neuróglia**, que sustentam os neurônios e participam de outras funções importantes.

No SNC há uma segregação entre os corpos celulares dos neurônios e os seus prolongamentos. Isso faz com que sejam reconhecidas no encéfalo e na medula espinal duas porções distintas, denominadas **substância branca** e **substância cinzenta**.

A **substância cinzenta** é assim chamada porque mostra essa coloração quando observada macroscopicamente. É formada principalmente por corpos celulares dos neurônios e células da glia, contendo também prolongamentos de neurônios.

A substância branca não contém corpos celulares de neurônios, sendo constituída por prolongamentos de neurônios e por células da glia. Seu nome origina-se da grande quantidade de um material esbranquiçado denominado **mielina**, que envolve determinados prolongamentos dos neurônios (axônios).

Os neurônios têm a propriedade de responder a alterações do meio em que se encontram (**estímulos**) com modificações da diferença de potencial elétrico que existe entre as superfícies externa e interna da membrana celular. As células que exibem essa propriedade (neurônios, células musculares e de algumas glândulas) são ditas "**excitáveis**". Os neurônios reagem prontamente aos estímulos, e a modificação do potencial pode restringir-se ao local do estímulo ou propagar-se ao restante da célula, através da membrana. Essa propagação constitui o que se denomina **impulso nervoso**, cuja função é transmitir informações a outros neurônios, músculos ou glândulas.

Os neurônios, por meio de seus prolongamentos geralmente longos e numerosos, formam **circuitos**. Da mesma maneira que os circuitos eletrônicos, os **circuitos neuronais** são de diversos tamanhos e complexidades. O circuito neural pode ser simples, porém, na maioria das vezes, trata-se da combinação de dois ou mais circuitos que interagem para executar uma função. Muitos circuitos elementares se comunicam em grau crescente de complexidade para desempenhar funções cada vez mais complexas.

As funções fundamentais do sistema nervoso são: (1) detectar, transmitir, analisar e utilizar as informações geradas pelos estímulos sensoriais representados por calor, luz, energia mecânica e modificações químicas do ambiente externo e interno; (2) organizar e coordenar, direta ou indiretamente, o funcionamento de quase todas as funções do organismo, entre as quais as funções motoras, viscerais, endócrinas e psíquicas. Assim, o sistema nervoso estabiliza as condições intrínsecas do organismo, como pressão sanguínea, tensão de O_2 e de CO_2, teor de glicose, de hormônios e pH do sangue, e participa dos

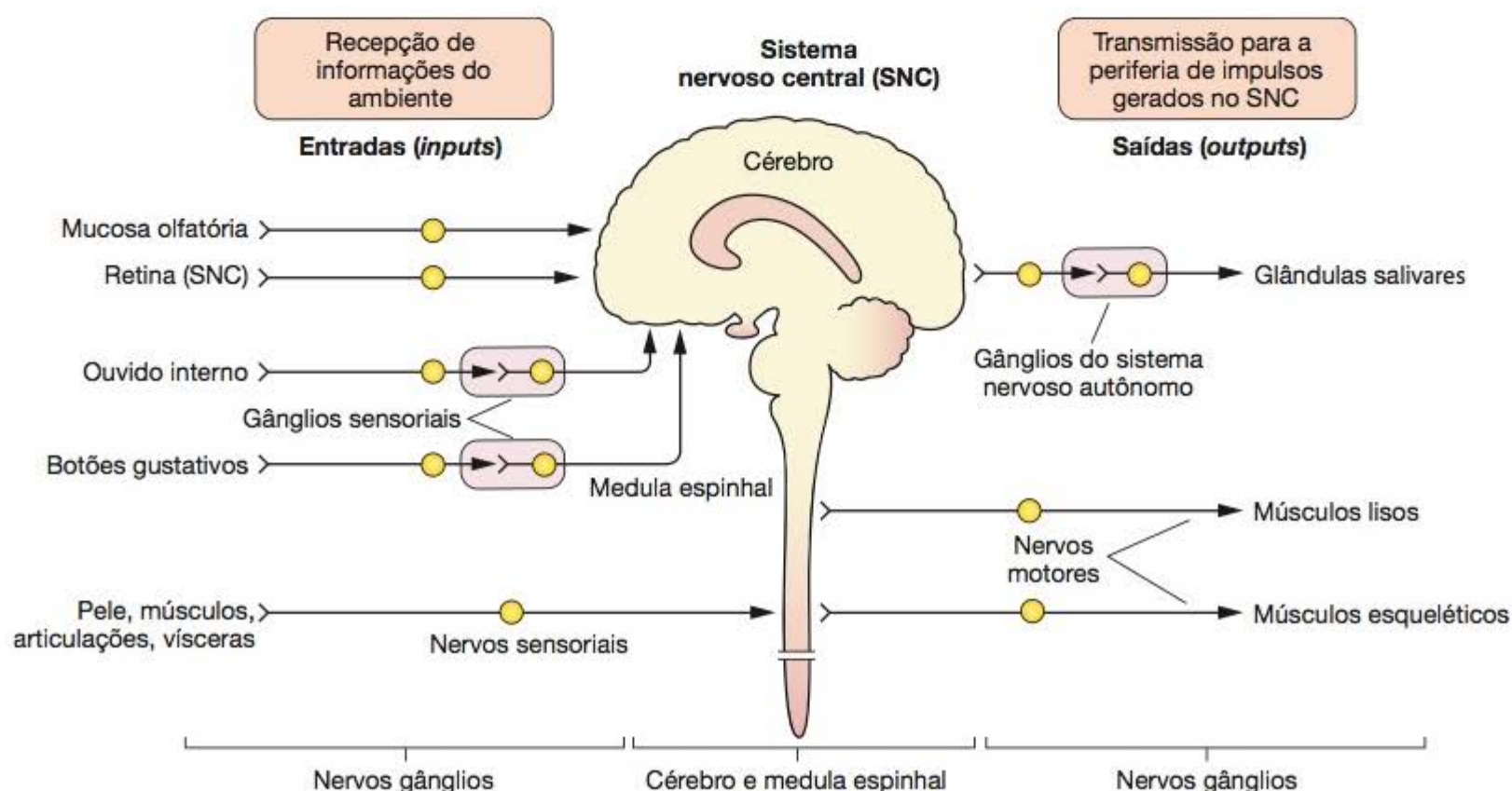



Figura 9.1 Desenho esquemático e simplificado que mostra a organização funcional do sistema nervoso.

padrões de comportamento, como os relacionados com a alimentação, reprodução, defesa e interação com outros seres vivos.

▶ Neurônios

As **células nervosas** ou **neurônios** são responsáveis pela recepção, transmissão e processamento de estímulos. Além disso, influenciam diversas atividades do organismo e liberam neurotransmissores e outras moléculas informacionais. Os neurônios são formados pelo **corpo celular** ou **pericário**, que contém o núcleo e do qual partem prolongamentos. Em geral, o volume total dos prolongamentos de um neurônio é maior do que o volume do corpo celular.

Os neurônios apresentam morfologia complexa, porém quase todos apresentam três componentes (Figura 9.2):

- **Dendritos**, prolongamentos numerosos, especializados na função de receber os estímulos do meio ambiente, de células epiteliais sensoriais ou de outros neurônios
- **Corpo celular** ou **pericário**, que é o centro trófico da célula e também capaz de receber estímulos
- **Axônio**, prolongamento único, especializado na condução de impulsos que transmitem informações do neurônio para outras células (nervosas, musculares, glandulares).

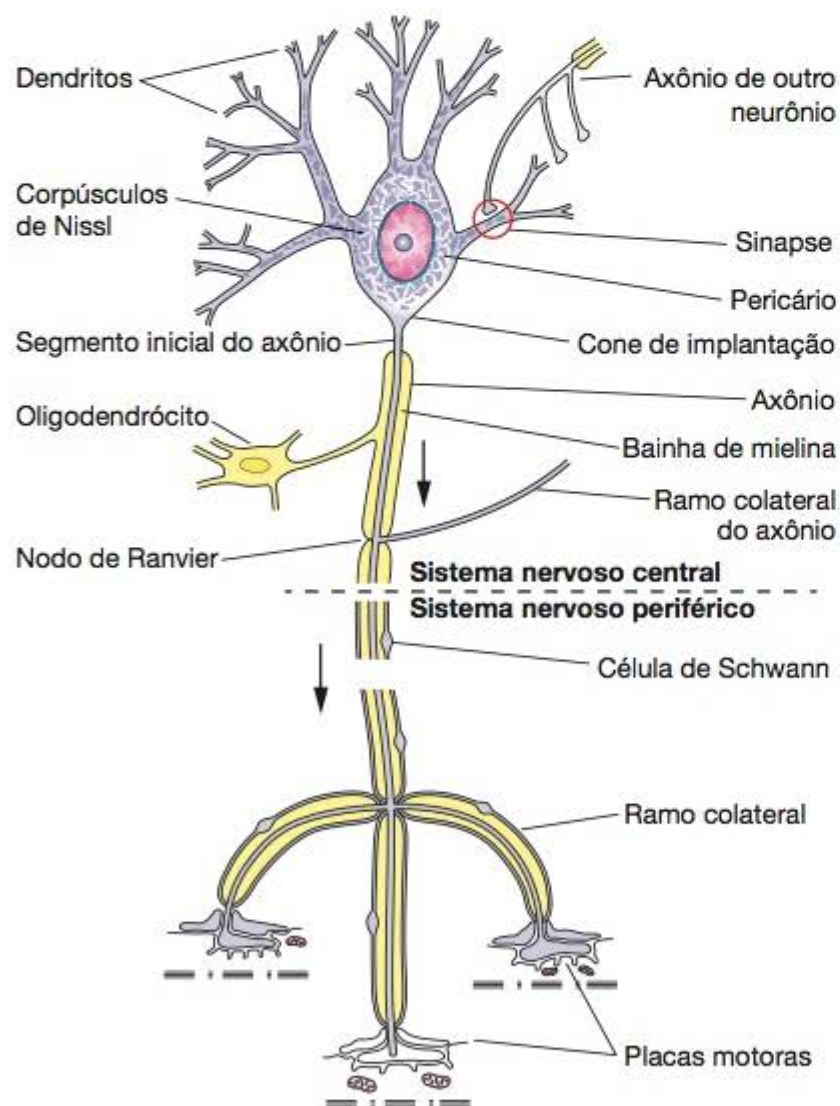



Figura 9.2 Neurônio motor. A mielina que envolve o axônio no sistema nervoso central é produzida pelos oligodendrócitos e no sistema nervoso periférico pelas células de Schwann. O corpo celular do neurônio contém um núcleo grande, claro, com um nucléolo bem visível. O pericário contém corpúsculos de Nissl encontrados também nos dendritos mais grossos. A parte superior direita mostra um axônio de outro neurônio, com três botões terminais, um dos quais faz sinapse com o neurônio do desenho. O axônio desse neurônio termina em três placas motoras que transmitem o impulso nervoso para as fibras musculares estriadas esqueléticas. As *setas* indicam a direção do impulso nervoso.

As dimensões e a forma das células nervosas e seus prolongamentos são muito variáveis (Figura 9.3). O corpo celular pode ser esférico, piriforme ou anguloso. Em geral, as células nervosas são grandes, podendo o corpo celular medir até 150 μm. Uma célula com esta dimensão, quando isolada, é visível a olho nu. Todavia, os neurônios denominados células granulosas do cerebelo estão entre as menores células dos mamíferos, tendo seu corpo celular 4 a 5 mm de diâmetro.

De acordo com sua morfologia, os neurônios podem ser classificados nos seguintes tipos (Figuras 9.3 e 9.4):

- **Neurônios multipolares**, que apresentam mais de dois prolongamentos celulares
- **Neurônios bipolares**, que têm um dendrito e um axônio
- **Neurônios pseudounipolares**, que apresentam, próximo ao corpo celular, prolongamento único, mas este logo se divide em dois, dirigindo-se um ramo para a periferia e outro para o sistema nervoso central.

Os neurônios pseudounipolares aparecem na vida embrionária sob a forma de neurônios bipolares, com um axônio e um dendrito originando-se de extremidades opostas do pericário. Durante o desenvolvimento, os dois prolongamentos se aproximam e se fundem por um pequeno percurso, próximo ao pericário.

Os dois prolongamentos das células pseudounipolares, por suas características morfológicas e eletrofisiológicas, são axônios, mas as arborizações terminais do ramo periférico recebem estímulos e funcionam como dendritos. Neste tipo de neurônio, o estímulo captado pelos dendritos transita diretamente para o terminal axônico, sem passar pelo corpo celular.

A grande maioria dos neurônios é multipolar. Neurônios bipolares são encontrados nos gânglios coclear e vestibular, na retina e na mucosa olfatória. Neurônios pseudounipolares são encontrados nos gânglios espinais, que são gânglios sensoriais situados nas raízes dorsais dos nervos espinais, e também nos gânglios cranianos.

Os neurônios podem ainda ser classificados segundo sua função. Os **neurônios motores** controlam órgãos efetores, tais como glândulas exócrinas e endócrinas e fibras musculares. Os **neurônios sensoriais** recebem estímulos sensoriais do meio ambiente e do próprio organismo. Os **interneurônios** estabelecem conexões entre outros neurônios, formando circuitos complexos.

Durante a evolução dos mamíferos ocorreu grande aumento no número e na complexidade dos interneurônios. As funções mais complexas e de mais alto nível do sistema nervoso dependem das interações dos prolongamentos de muitos neurônios.

No SNC os corpos celulares dos neurônios localizam-se somente na substância cinzenta. A substância branca não apresenta pericários, mas apenas prolongamentos deles. No SNP os pericários são encontrados em gânglios e em alguns órgãos sensoriais, como a mucosa olfatória.

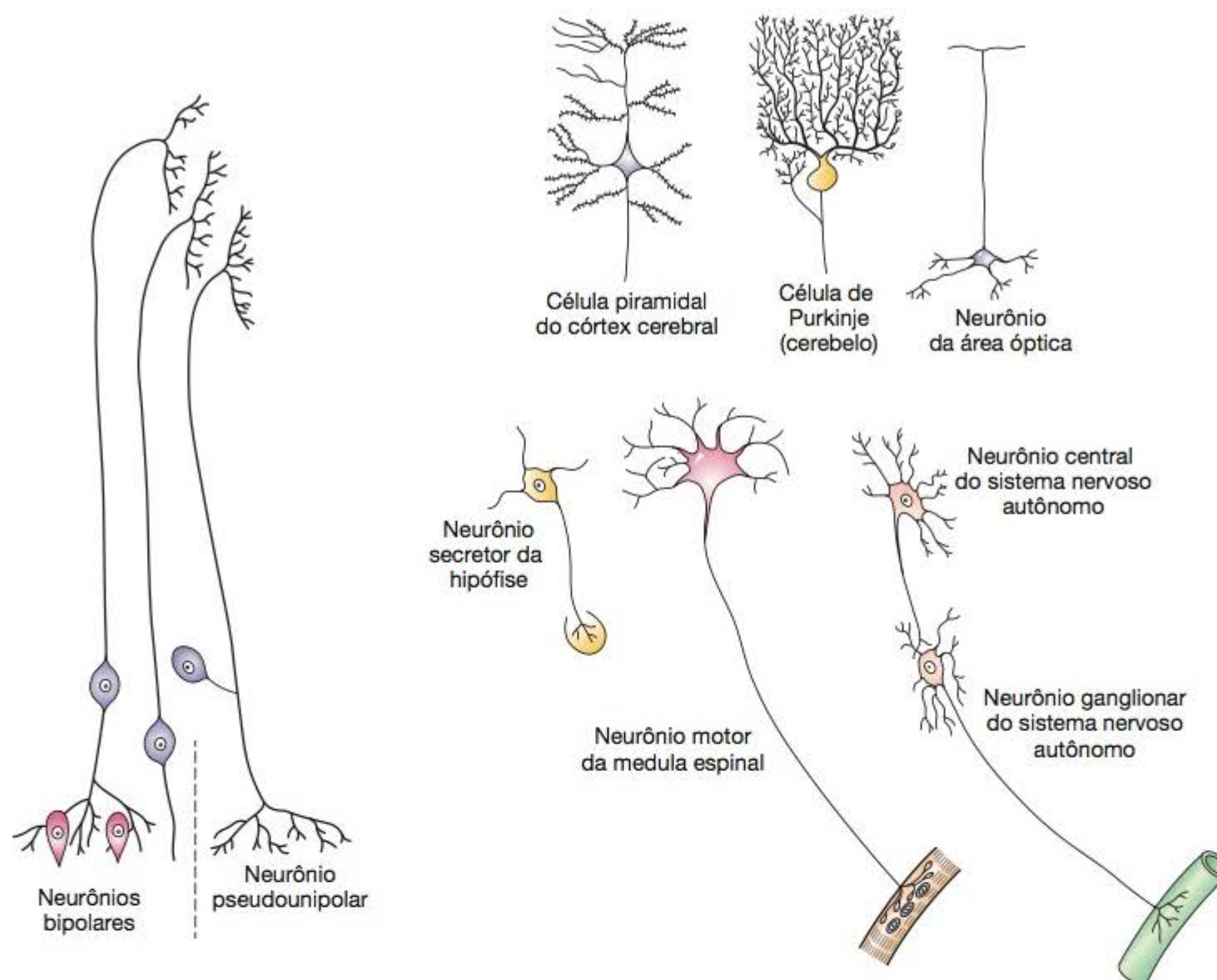



Figura 9.3 Esquemas de alguns tipos de neurônios. A morfologia dessas células é muito complexa. Todos os neurônios mostrados, exceto os dois neurônios bipolares e o pseudounipolar, que não são muito numerosos no tecido nervoso, são neurônios do tipo multipolar.

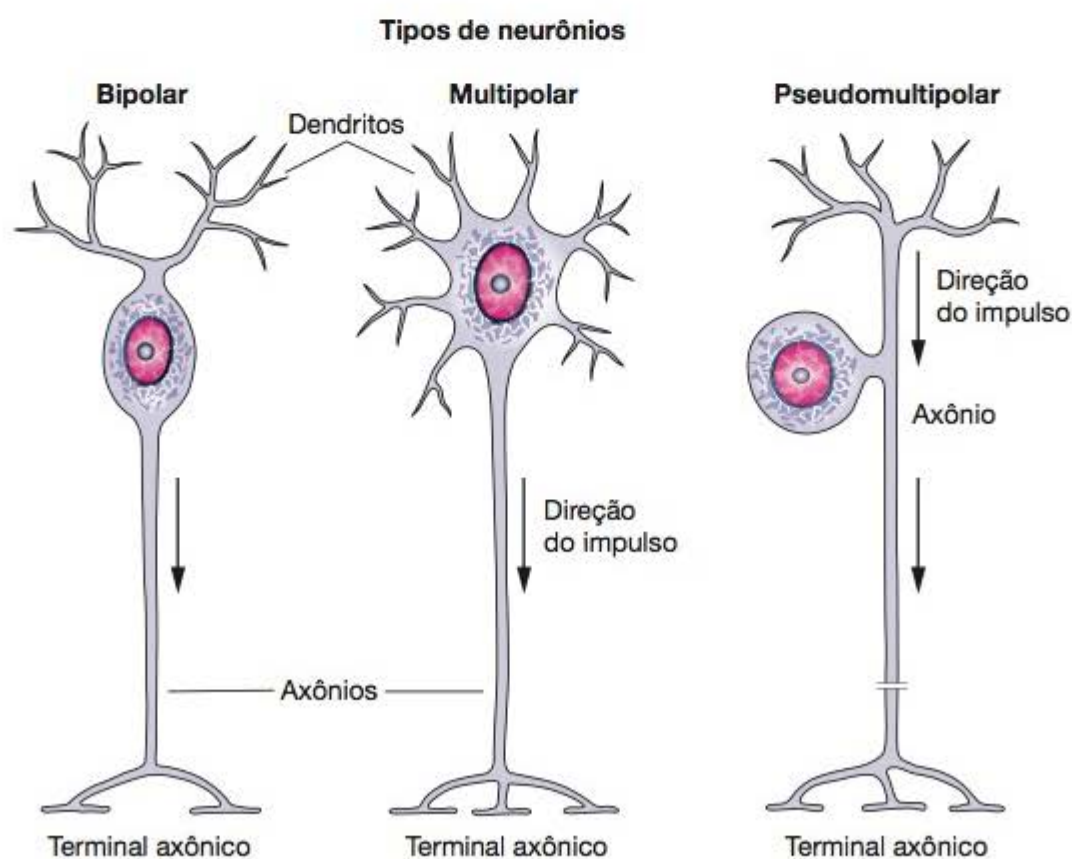



Figura 9.4 Representação simplificada da morfologia dos três tipos principais de neurônios.

▶ Corpo celular

O **corpo celular** ou **pericário** é a parte do neurônio que contém o núcleo e o citoplasma envolvente do núcleo (Figura 9.2). É, principalmente, um centro trófico, mas também tem função receptora e integradora de estímulos, recebendo estímulos excitatórios ou inibitórios gerados em outras células nervosas.

Na maioria dos neurônios o **núcleo** é esférico e aparece pouco corado, pois seus cromossomos são muito distendidos, indicando a alta atividade sintética dessas células. Cada núcleo tem em geral apenas um nucléolo, grande e central. Próximo ao nucléolo ou à membrana nuclear observa-se, no sexo feminino, **cromatina sexual**, sob a forma de um grânulo esférico. A cromatina sexual é constituída por um cromossomo X que permanece condensado e inativo na intérfase (Capítulo 3).

O corpo celular dos neurônios (Figura 9.5) é rico em **retículo endoplasmático granuloso**, que forma agregados de cisternas paralelas, entre as quais ocorrem numerosos polirribossomos livres. Esses conjuntos de cisternas e ribossomos se apresentam ao microscópio óptico como manchas basófilas espalhadas pelo citoplasma, os **corpúsculos de Nissl** (Figuras 9.2 e 9.6).

A quantidade de retículo endoplasmático granuloso varia com o tipo e o estado funcional dos neurônios, sendo mais abundante nos maiores, particularmente nos neurônios motores (Figura 9.6).

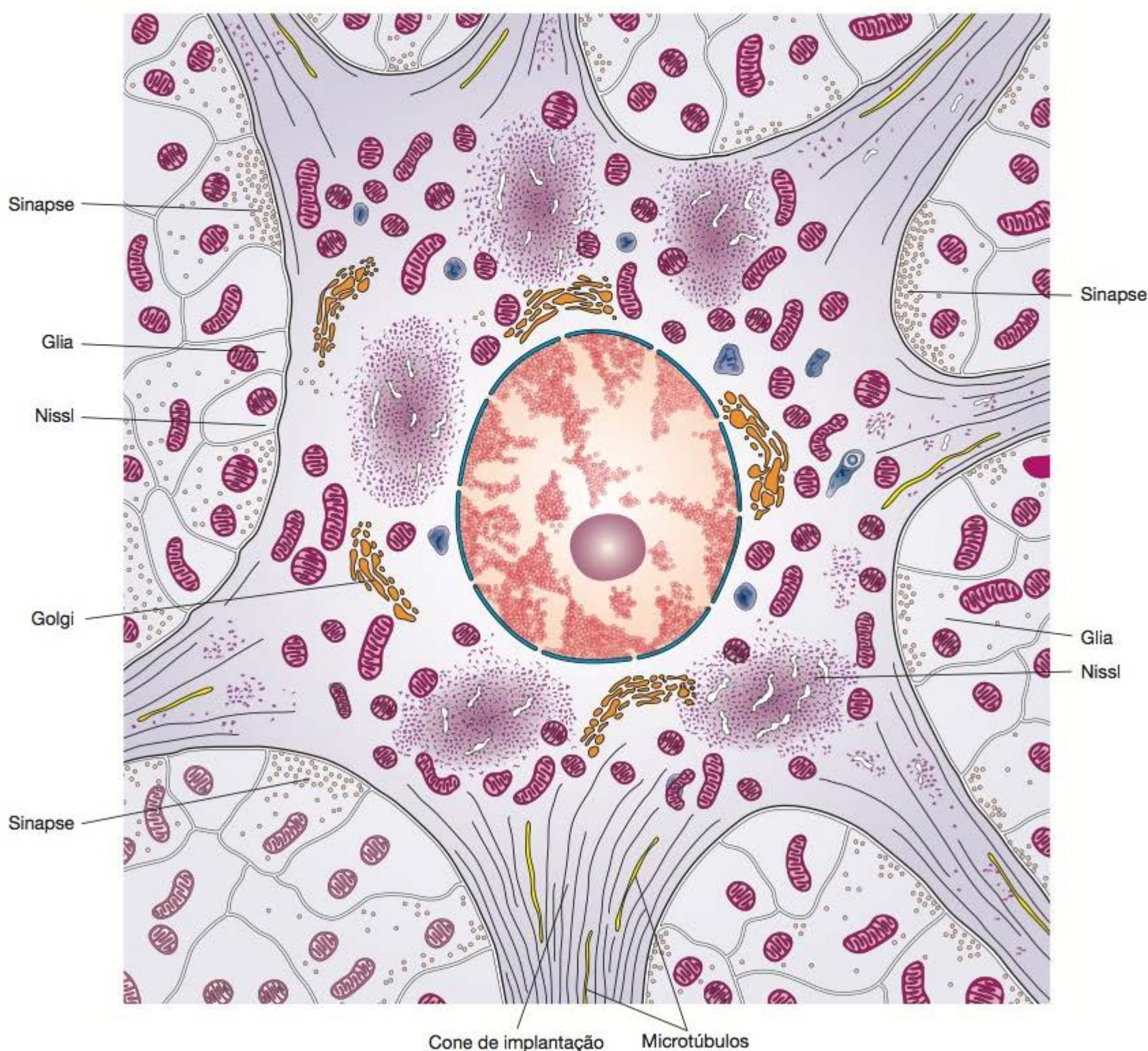



Figura 9.5 Desenho com base em micrografias eletrônicas. A superfície do neurônio é completamente coberta por terminações sinápticas de outros neurônios ou por prolongamentos de células da glia. Nas sinapses, a membrana do neurônio é mais espessa, sendo chamada membrana pós-sináptica. O prolongamento do neurônio sem ribossomos (parte inferior da figura) é o cone de implantação do axônio. Os outros prolongamentos da célula são dendritos. Note a ausência de material extracelular.

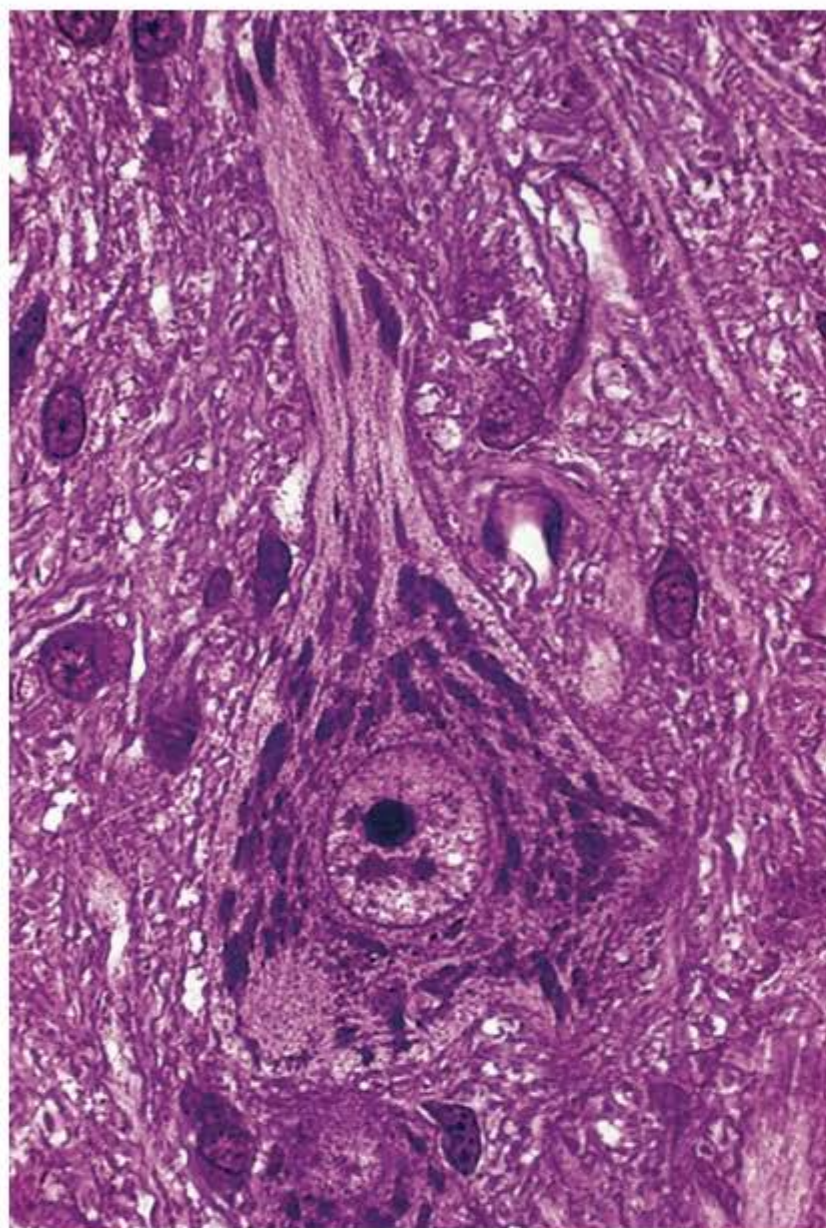



Figura 9.6 Fotomicrografia de um neurônio motor, uma célula muito grande da medula espinal, cujo citoplasma apresenta muitos grânulos de Nissl. O prolongamento celular (parte superior) é um dendrito. No centro do corpo celular observa-se o núcleo grande, com um nucléolo esférico, fortemente corado.

O **complexo de Golgi** localiza-se exclusivamente no pericário, e consiste em grupos de cisternas localizadas em torno do núcleo (Figura 9.5).

As **mitocôndrias** existem em quantidade moderada no pericário, mas são encontradas em grande quantidade no terminal axônico.

Os **neurofilamentos** são filamentos intermediários (10 nm de diâmetro), abundantes tanto no pericário como nos prolongamentos. Em determinados preparados por impregnação pela prata, esses neurofilamentos se aglutinam, e, sobre eles, ocorre uma deposição de prata metálica, aparecendo assim as **neurofibrilas** visíveis ao microscópio óptico. O citoplasma do pericário e dos prolongamentos também apresenta **microtúbulos** semelhantes aos encontrados em outros tipos celulares.

Em determinados locais os pericários contêm grânulos de melanina, pigmento de significado funcional ainda desconhecido nesse tipo celular. Outro pigmento às vezes encontrado nos corpos dos neurônios é a **lipofuscina** de cor parda, que contém lipídios e que se acumula ao longo da idade e consiste em resíduos de material parcialmente digerido pelos lisossomos.

▶ Dendritos

A maioria das células nervosas tem numerosos **dendritos**, que aumentam consideravelmente a superfície celular, tornando possível receber e integrar impulsos trazidos por numerosos terminais axônicos de outros neurônios. Calculou-se que até 200 mil terminações de axônios estabelecem contato funcional com os dendritos de uma única célula de Purkinje (Figura 9.3). Os neurônios que têm um só dendrito (neurônios bipolares) são pouco frequentes e localizam-se somente em algumas regiões específicas. Ao contrário dos axônios (**fibras nervosas**), que mantêm o diâmetro constante ao longo de seu comprimento, os dendritos tornam-se mais finos à medida que se ramificam, como os galhos de uma árvore (Figura 9.4).

A composição do citoplasma da base dos dendritos, próximo ao pericário, é semelhante à do corpo celular; porém, os dendritos não apresentam complexo de Golgi. A grande maioria dos impulsos que chegam a um neurônio é recebida por pequenas projeções dos dendritos, as **espinhas** ou **gêmulas**. Essas gêmulas, que medem de 1 a 3 μm de comprimento e menos de 1 μm de diâmetro, geralmente são formadas por uma parte alongada presa ao dendrito e terminam por uma pequena dilatação. Essas gêmulas existem em grande quantidade e desempenham importantes funções. Elas são o primeiro local de processamento dos sinais (impulsos nervosos) que chegam ao neurônio. Esse mecanismo de processamento localiza-se em um complexo de diversas proteínas presas à superfície interna da membrana pós-sináptica, que é visível ao microscópio eletrônico e recebeu o nome de membrana pós-sináptica, muito antes do descobrimento de suas funções. As gêmulas dendríticas participam da plasticidade dos neurônios relacionada com a adaptação, a memória e o aprendizado. Essas gêmulas são estruturas dinâmicas, com plasticidade morfológica baseada na proteína actina, um componente do citoesqueleto que está relacionado com a formação das sinapses e com a sua adaptação funcional, mesmo em adultos.

▶ Axônios

Cada neurônio contém apenas um único **axônio**, que é um cilindro de comprimento e diâmetro variáveis conforme o tipo de neurônio. Alguns axônios são curtos, mas, na maioria dos casos, o axônio é mais longo do que os dendritos da mesma célula. Os axônios das células motoras da medula espinal que inervam os músculos do pé, por exemplo, têm cerca de 1 m de comprimento.

Geralmente, o axônio se origina de uma estrutura piramidal do corpo celular, denominada **cone de implantação** (Figura 9.5).

Nos neurônios cujos axônios são mielinizados, a parte do axônio entre o cone de implantação e o início da bainha de mielina é denominada **segmento inicial** (Figura 9.2). Este segmento recebe muitos estímulos, tanto excitatórios como inibitórios, de cujo resultado pode originar-se um potencial de ação cuja propagação é o **impulso nervoso**. O

segmento inicial contém vários canais iônicos, importantes para gerar o impulso nervoso. Em toda sua extensão, os axônios têm um diâmetro constante e não se ramificam abundantemente, ao contrário do que ocorre com os dendritos. Os axônios podem dar origem a ramificações em ângulo reto denominadas **colaterais**, que são mais frequentes no SNC (Figura 9.2). O citoplasma do axônio ou **axoplasma** apresenta-se muito pobre em organelas. Apresenta poucas mitocôndrias, algumas cisternas do retículo endoplasmático liso e muitos microfilamentos e microtúbulos. A ausência de retículo endoplasmático granuloso e de polirribossomos demonstra que o axônio é mantido pela atividade sintética do pericário. A porção final do axônio em geral é muito ramificada e chama-se **telodendro**.

Existe um movimento muito ativo de moléculas e organelas ao longo dos axônios. O centro de produção de proteínas é o pericário, e as moléculas proteicas sintetizadas migram pelos axônios (**fluxo anterógrado**) em diversas velocidades, mas há duas correntes principais: uma rápida (centenas de milímetros por dia) e outra lenta (poucos milímetros por dia).

Além do fluxo anterógrado existe também um transporte de substâncias em sentido contrário. Este fluxo **retrógrado** leva moléculas diversas para serem reutilizadas no corpo celular. O fluxo retrógrado é utilizado em neurofisiologia para estudar o trajeto das fibras nervosas: injeta-se peroxidase ou outro marcador nas regiões com terminais axônicos e examina-se a distribuição do marcador certo tempo após a injeção.

Para saber mais

Dineína e cinesina

Microtúbulos e proteínas motoras são responsáveis pelos fluxos axônicos. As proteínas motoras prendem vesículas, organelas ou moléculas e transitam sobre os microtúbulos. Uma dessas proteínas é a dineína, que toma parte no fluxo retrógrado, e outra é a cinesina, que participa do fluxo anterógrado. Ambas são ATPases (rompem uma ligação do ATP, liberando energia).

Histologia aplicada

O fluxo retrógrado pode levar moléculas e partículas estranhas e prejudiciais para o corpo celular situado no SNC. É por essa via, por exemplo, que o vírus da raiva, depois de penetrar os nervos, é transportado para o corpo das células nervosas, provocando encefalite muito grave.

Potenciais de membrana

A célula nervosa tem moléculas na membrana que são bombas ou então canais para o transporte de íons para dentro e para fora do citoplasma. O axolema ou membrana plasmática do axônio bombeia Na^+ para fora do axoplasma, mantendo uma concentração de Na^+ que é apenas um décimo da concentração no fluido extracelular. Em contrapartida, a concentração de K^+ é mantida muito mais alta do que no fluido extracelular. Desse modo, existe uma diferença de potencial de –65 mV através da membrana, sendo o interior negativo em relação ao exterior. Este é o **potencial de repouso da membrana**. Quando o neurônio é estimulado, os canais iônicos se abrem e ocorre um rápido influxo do Na^+ extracelular. Esse influxo modifica o potencial de repouso de –65 mV para +30 mV. O interior do axônio se torna positivo em relação ao meio extracelular, originando o **potencial de ação** ou **impulso nervoso**. Todavia, o potencial de +30 mV fecha os canais de Na^+, e a membrana axônica se torna novamente impermeável a este íon. Nos axônios, em poucos milissegundos a abertura dos canais de K^+ modifica essa situação iônica. Em razão da alta concentração intracelular de potássio, este íon sai do axônio, por difusão, e o potencial de membrana volta a ser de –65 mV, terminando o potencial de ação. A duração desses eventos é muito curta (cerca de 5 ms) e ocorre apenas em uma pequena área da membrana. Contudo, o potencial de ação se propaga ao longo do axônio. Quando o potencial de membrana chega à terminação do axônio, promove a extrusão de neurotransmissores, que estimulam ou inibem outros neurônios ou células não neurais, como as células musculares e as de determinadas glândulas.

Histologia aplicada

Os anestésicos de ação local atuam sobre os axônios. São moléculas que se ligam aos canais de sódio, inibindo o transporte desse íon e, consequentemente, inibindo também o potencial de ação responsável pelo impulso nervoso. Assim, tornam-se bloqueados os impulsos que seriam interpretados no cérebro como sensação de dor.

Comunicação sináptica

A sinapse é responsável pela transmissão unidirecional dos impulsos nervosos. As sinapses são locais de contato entre os neurônios ou entre neurônios e outras células efetoras, por exemplo, células musculares e glandulares. A função da sinapse é transformar um sinal elétrico (impulso nervoso) do neurônio **pré-sináptico** em um sinal químico que atua na célula **pós-sináptica**. A maioria das sinapses transmite informações por meio da liberação de **neurotransmissores**. Neurotransmissores são substâncias que, quando se combinam com proteínas receptoras, abrem ou fecham canais iônicos ou então desencadeiam uma cascata molecular na célula pós-sináptica que produz segundos mensageiros intracelulares. **Neuromoduladores** são mensageiros químicos que não agem diretamente sobre as sinapses, porém modificam a sensibilidade neuronal aos estímulos sinápticos excitatórios ou inibitórios. Alguns neuromoduladores são neuropeptídios ou esteroides produzidos no tecido nervoso, outros são esteroides circulantes no sangue. A sinapse se constitui por um terminal axônico (**terminal pré-sináptico**) que leva o sinal, uma região na superfície da outra célula, em que se gera um novo sinal (**terminal pós-sináptico**), e um espaço muito delgado entre os dois terminais, a **fenda pós-sináptica** (Figura 9.7). A sinapse de um axônio com o corpo celular chama-se **axossomática**, a sinapse com um dendrito cha-

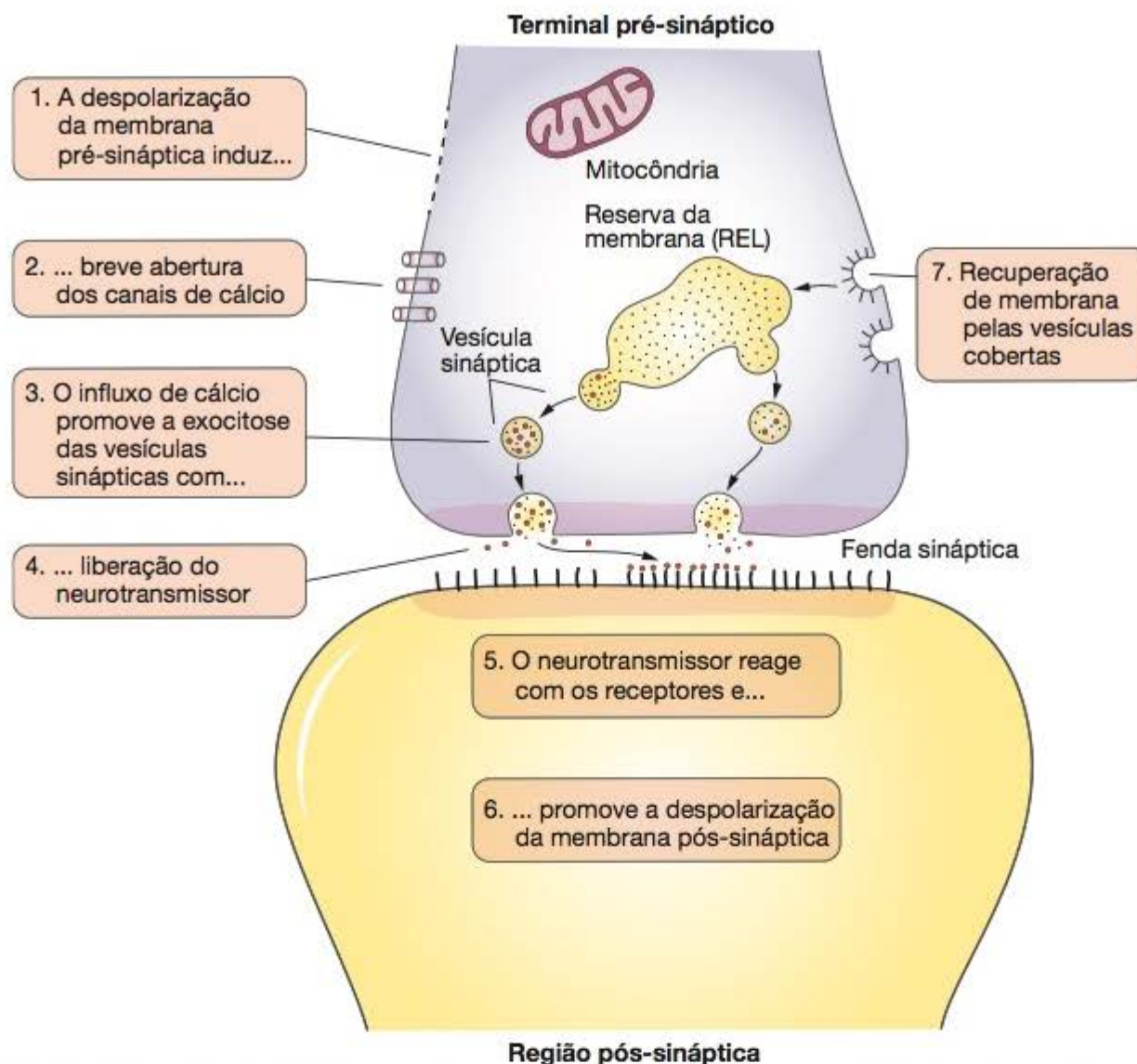



Figura 9.7 Principais aspectos funcionais das duas partes da sinapse: o terminal axônico, pré-sináptico, e a membrana do neurônio pós-sináptico do circuito. Os números indicam a sequência dos eventos durante a atividade da sinapse. REL, retículo endoplasmático liso.

ma-se **axodendrítica** e entre dois axônios chama-se **axoaxônica** (Figura 9.8). O terminal pré-sináptico contém **vesículas sinápticas** com neurotransmissores e também muitas mitocôndrias (Figuras 9.7 e 9.9).

Geralmente, os neurotransmissores são sintetizados no corpo do neurônio e armazenados em vesículas no terminal pré-sináptico, sendo liberados na fenda sináptica por exocitose durante a transmissão do impulso. O excesso de membrana que se forma no terminal pré-sináptico é captado por endocitose para ser reutilizado na formação de novas vesículas sinápticas (Figura 9.7). Alguns neurotransmissores são sintetizados no compartimento pré-sináptico, com a participação de enzimas e precursores trazidos do corpo do neurônio pelo transporte axônico.

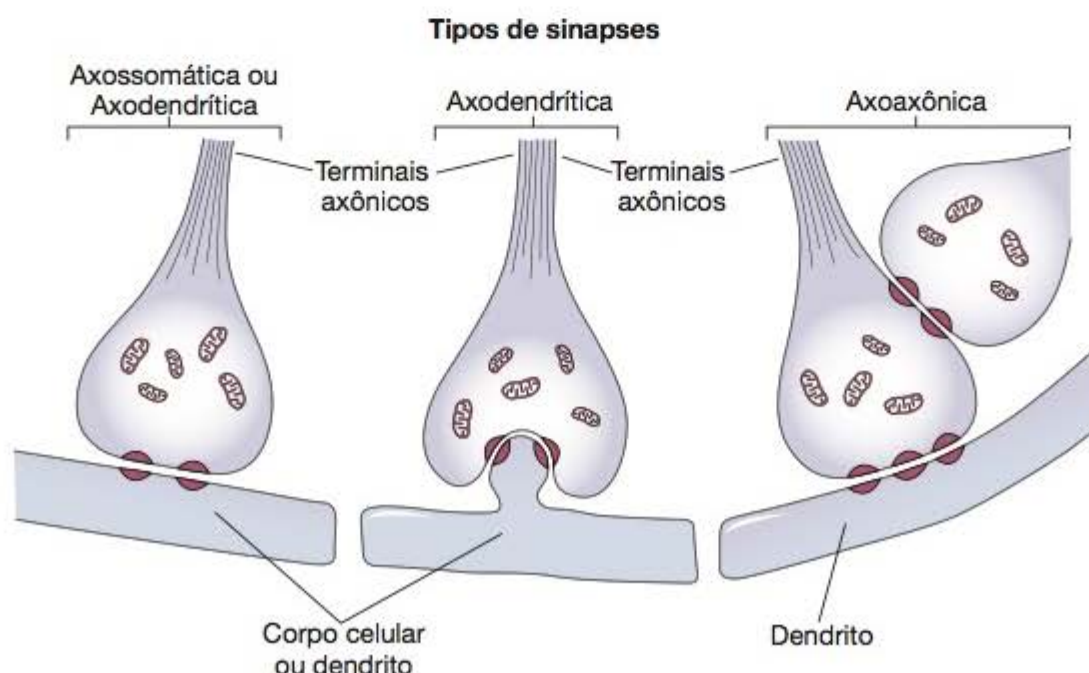



Figura 9.8 Tipos de sinapses. Os terminais axônicos geralmente transmitem os impulsos nervosos para dendritos ou para corpos celulares de neurônios, porém, embora com menor frequência, podem estabelecer sinapses com outros axônios. (Adaptada, com autorização, de Cormack DH: *Essential Histology*. Lippincott, 1993.)

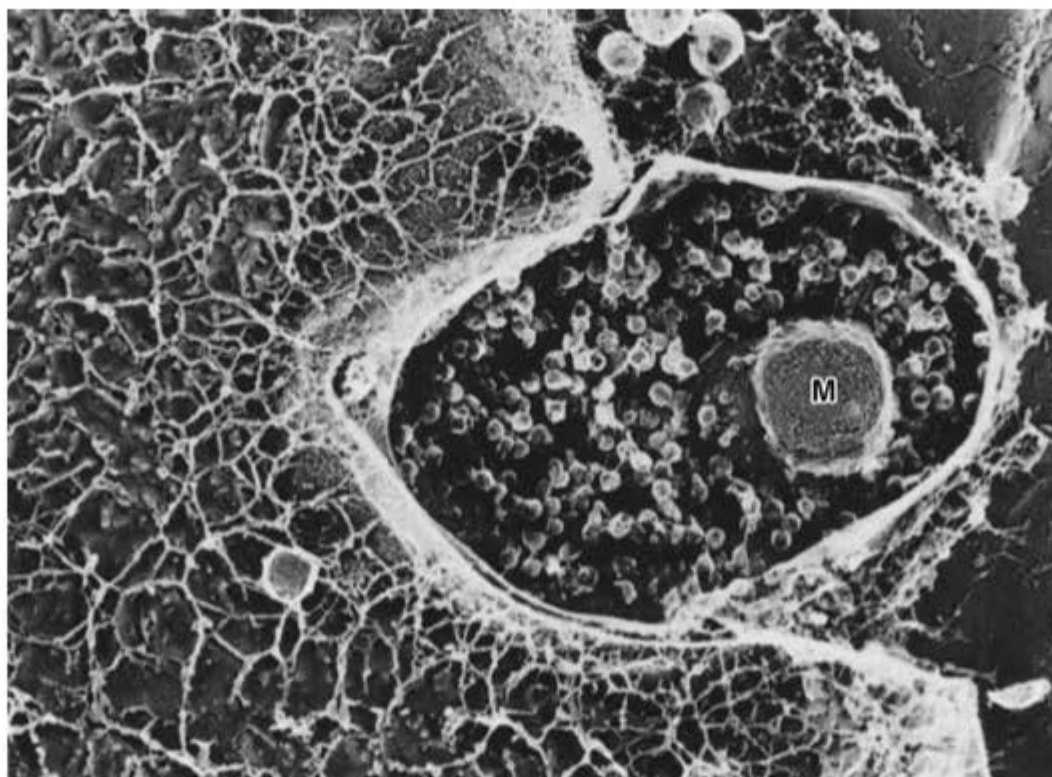



Figura 9.9 Micrografia eletrônica de sinapse preparada pela técnica de criofratura. Aparece um terminal axônico que mostra numerosas vesículas sinápticas e uma mitocôndria (M). (25.000×. Adaptada, com autorização, de Heuser JE, Salpeter SR: Organization of acethylcholine receptors in quick-frozen, deep-etched, and rotary-replicated Torpedo postsynaptic membrane. *J Cell Biol* **82**:150, 1979.)

A maioria dos neurotransmissores são aminas, aminoácidos ou pequenos peptídios (neuropeptídios). Em contrapartida, outros tipos de moléculas e até compostos inorgânicos, como o gás óxido nítrico, são utilizados pelos neurônios como neurotransmissores.

Além das **sinapses químicas**, nas quais a transmissão do impulso é mediada pela liberação de determinadas substâncias, existem ainda as **sinapses elétricas**. Nestas, as células nervosas unem-se por junções comunicantes (Capítulo 4), que possibilitam a passagem de íons de uma célula para a outra, promovendo, assim, uma conexão elétrica e a transmissão de impulsos. As sinapses elétricas são raras nos mamíferos, sendo mais encontradas nos vertebrados inferiores e nos invertebrados.

▸ Sequência das etapas durante a transmissão nas sinapses químicas

As alterações que ocorrem durante a transmissão do impulso nas sinapses químicas estão ilustradas na Figura 9.7. A despolarização que se propaga ao longo da membrana celular abre canais de cálcio na região pré-sináptica, promovendo o influxo de cálcio que dispara a exocitose das vesículas sinápticas. Os neurotransmissores liberados por exocitose reagem com os receptores da membrana pós-sináptica, provocando a **despolarização** da membrana pós-sináptica. Essas sinapses são **excitatórias**, porque causam impulsos na membrana pós-sináptica. Em outras sinapses, a interação do neurotransmissor com os receptores provoca uma **hiperpolarização**, sem transmissão do impulso nervoso. Essas sinapses são chamadas **inibitórias**. Assim, as sinapses podem excitar ou inibir a transmissão do impulso, regulando a atividade neural (Figura 9.10).

Uma vez usados, os neurotransmissores são removidos rapidamente por degradação enzimática, difusão ou endocitose, por intermédio de receptores específicos localizados na membrana pré-sináptica.

▸ Células da glia e atividade neuronal

Sob a designação geral de neuróglia ou glia, incluem-se vários tipos celulares encontrados no sistema nervoso central ao lado dos neurônios.

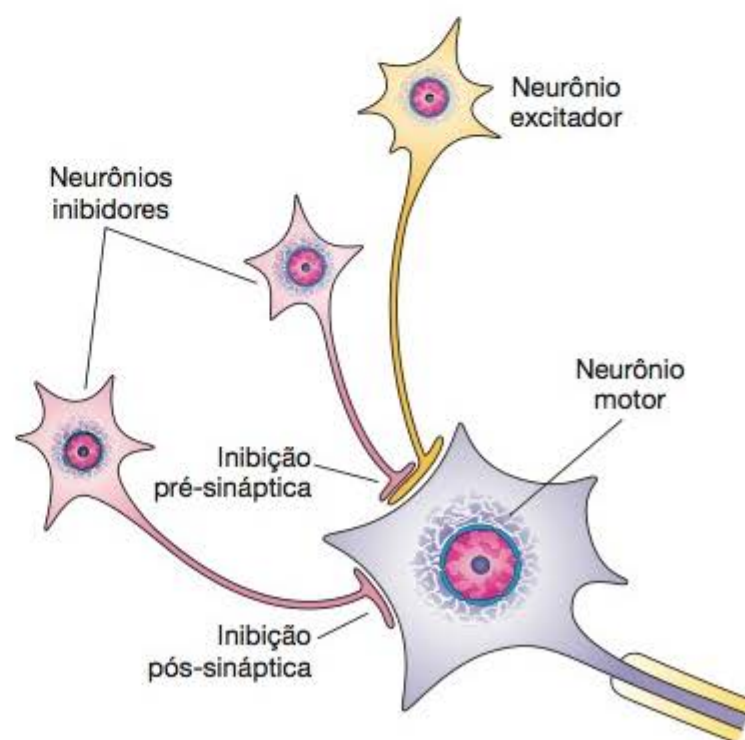



Figura 9.10 Exemplos de sinapses excitatórias e inibitórias em um neurônio motor. (Adaptada, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 15th ed. Appleton & Lange, 1991.)

Nas lâminas coradas pela HE as células da glia não se destacam bem, aparecendo apenas os seus núcleos, entre os núcleos de dimensões maiores dos neurônios. Para o estudo da morfologia das células da neuróglia utilizam-se métodos especiais de impregnação pela prata ou pelo ouro.

Calcula-se que haja, no sistema nervoso central, 10 células da glia para cada neurônio, mas, em virtude do menor tamanho das células da neuróglia, elas ocupam aproximadamente a metade do volume do tecido. O tecido nervoso tem apenas uma quantidade mínima de material extracelular, e as células da glia fornecem um microambiente adequado para os neurônios e desempenham ainda outras funções.

Oligodendrócitos e células de Schwann

Os oligodendrócitos (Figuras 9.11 e 9.12) produzem as bainhas de mielina que servem de isolantes elétricos para os neurônios do sistema nervoso central. Os oligodendrócitos têm prolongamentos que se enrolam em volta dos axônios, produzindo a bainha de mielina, como mostra a Figura 9.13.

As células de Schwann têm a mesma função dos oligodendrócitos, porém se localizam em volta dos axônios do sistema nervoso periférico. Cada célula de Schwann forma mielina em torno de um segmento de um único axônio. A Figura 9.25 mostra como a membrana da célula de Schwann se enrola em volta do axônio.

Figura 9.11 Desenhos de células da neuróglia, com base em cortes preparados por impregnações metálicas. Observe que apenas os astrócitos apresentam pés vasculares, em volta de capilar sanguíneo.

Astrócitos

Os astrócitos são células de forma estrelada com múltiplos processos irradiando do corpo celular. Essas células apresentam feixes de filamentos intermediários constituídos pela proteína fibrilar ácida da glia, que reforçam a estrutura celular. Os astrócitos ligam os neurônios aos capilares sanguíneos e à pia-máter (uma delgada camada de tecido conjuntivo que reveste o sistema nervoso central). Os astrócitos com prolongamentos menos numerosos e mais longos são chamados **astrócitos fibrosos** e se localizam na substância branca; os **astrócitos protoplasmáticos**, encontrados principalmente na substância cinzenta, apresentam maior número de prolongamentos que são curtos e muito ramificados (Figuras 9.11 a 9.14).

Além da função de sustentação, os astrócitos participam do controle da composição iônica e molecular do ambiente extracelular dos neurônios. Alguns astrócitos apresentam prolongamentos, chamados **pés vasculares**, que se expandem sobre os capilares sanguíneos. Admite-se que esses prolongamentos transferem moléculas e íons do sangue para os neurônios. Prolongamentos com dilatações semelhantes aos pés vasculares são encontrados também na superfície do sistema nervoso central, formando uma camada contínua.

> **Histologia aplicada**
>
> Os espaços deixados pelos neurônios do sistema nervoso central mortos em razão de doenças ou acidentes são preenchidos pela proliferação (hiperplasia) e pela hipertrofia (aumento de volume) dos astrócitos, um processo denominado gliose.

Os astrócitos também participam da regulação de diversas atividades dos neurônios. Estudos *in vitro* mostraram que os astrócitos têm receptores para norepinefrina, aminoácidos (como o ácido gama-aminobutírico – GABA), hormônio natriurético, angiotensina II, endotelinas e outras moléculas. A existência de tantos receptores sugere que os astrócitos respondem a diversos sinais químicos.

Os astrócitos podem influenciar a atividade e a sobrevivência dos neurônios, graças à sua capacidade de controlar os constituintes do meio extracelular, absorver excessos localizados de neurotransmissores e sintetizar moléculas neuroativas, como peptídios da família do angiotensinogênio e encefalinas (precursores de opioides). Existem evidências experimentais de que os astrócitos transportem compostos ricos em energia do sangue para os neurônios e metabolizem glicose até o estado de lactato, que é passado para os neurônios.

Finalmente, os astrócitos se comunicam uns com os outros por meio de junções comunicantes, formando uma rede por onde informações podem transitar de um local

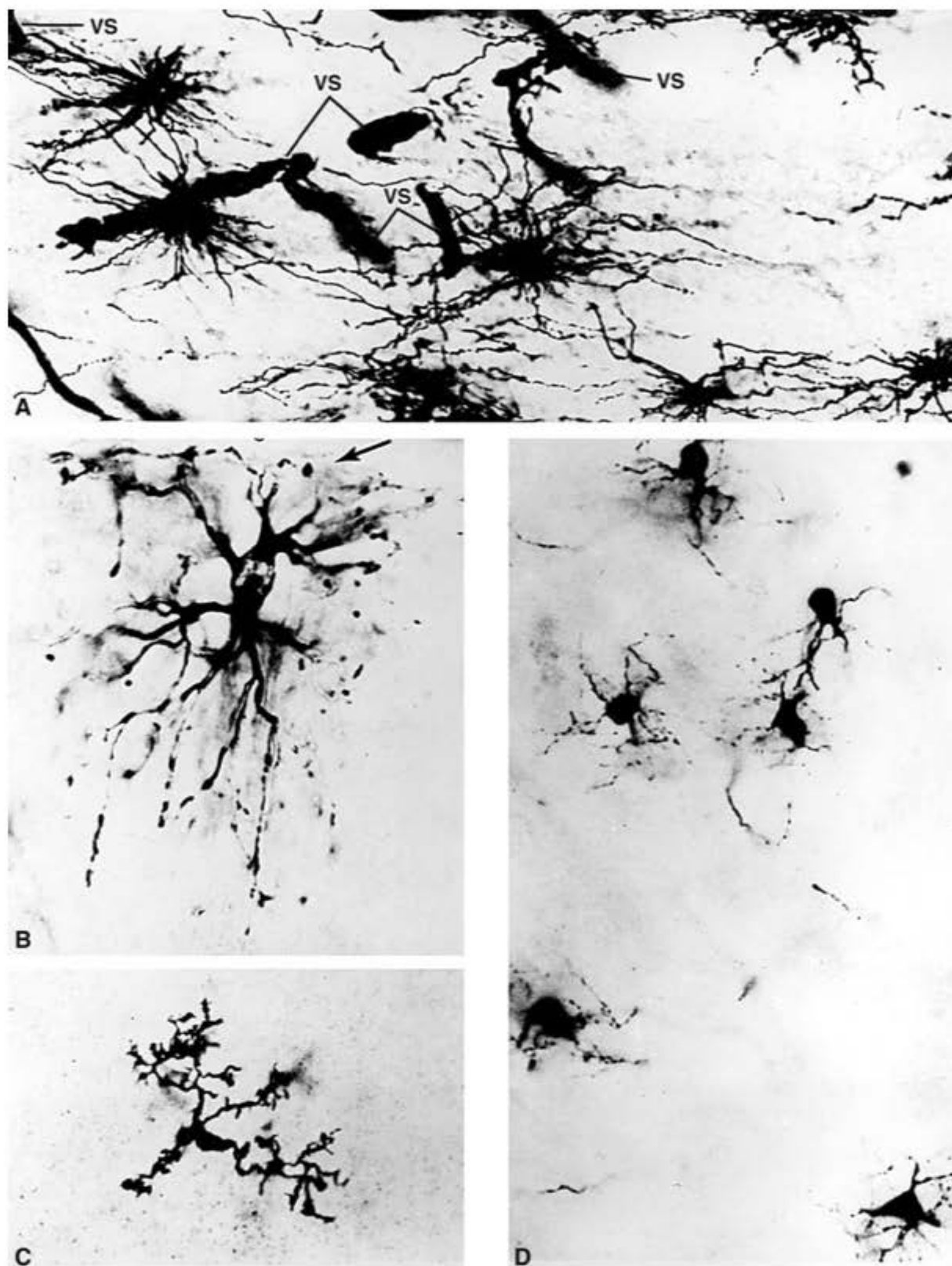



Figura 9.12 Fotomicrografias de preparados realizados com o método de impregnação metálica de Golgi, que mostram células da neuróglia do córtex cerebral. **A.** Astrócitos fibrosos, com prolongamentos em torno de vasos sanguíneos (VS). (1.000×.) **B.** Astrócitos protoplasmáticos próximos à superfície do cérebro (*seta*). (1.900×.) **C.** Célula da micróglia. (1.700×.) **D.** Oligodendrócitos. (1.900×.) (Adaptada, com autorização, de Jones E, Cowan WM: The nervous tissue. In: *Histology. Cell and Tissue Biology*, 5th ed. Weiss L (editor), Elsevier, 1983.)

para outro, alcançando grandes distâncias dentro do sistema nervoso central. Por exemplo, por essa rede e pela produção de citocinas, os astrócitos podem interagir com oligodendrócitos e influenciar a renovação da mielina, tanto em condições normais como em patológicas.

▪ Células ependimárias

As células ependimárias são células epiteliais colunares que revestem os ventrículos do cérebro e o canal central da medula espinal. Em alguns locais as células ependimárias são ciliadas, o que facilita a movimentação do líquido cefalorraquidiano (LCR).

▪ Micróglia

As células da micróglia são pequenas e alongadas, com prolongamentos curtos e irregulares (Figuras 9.11 e 9.12). Essas células podem ser identificadas nas lâminas histológicas coradas pela hematoxilina-eosina porque seus núcleos são escuros e alongados, contrastando com os núcleos esféricos das outras células da glia. As células da micróglia são fagocitárias e derivam de precursores trazidos da medula óssea pelo sangue, representando o sistema mononuclear fagocitário no sistema nervoso central. Elas participam da inflamação e da reparação do sistema nervoso central. Quando ativadas, as células da micróglia retraem seus pro-

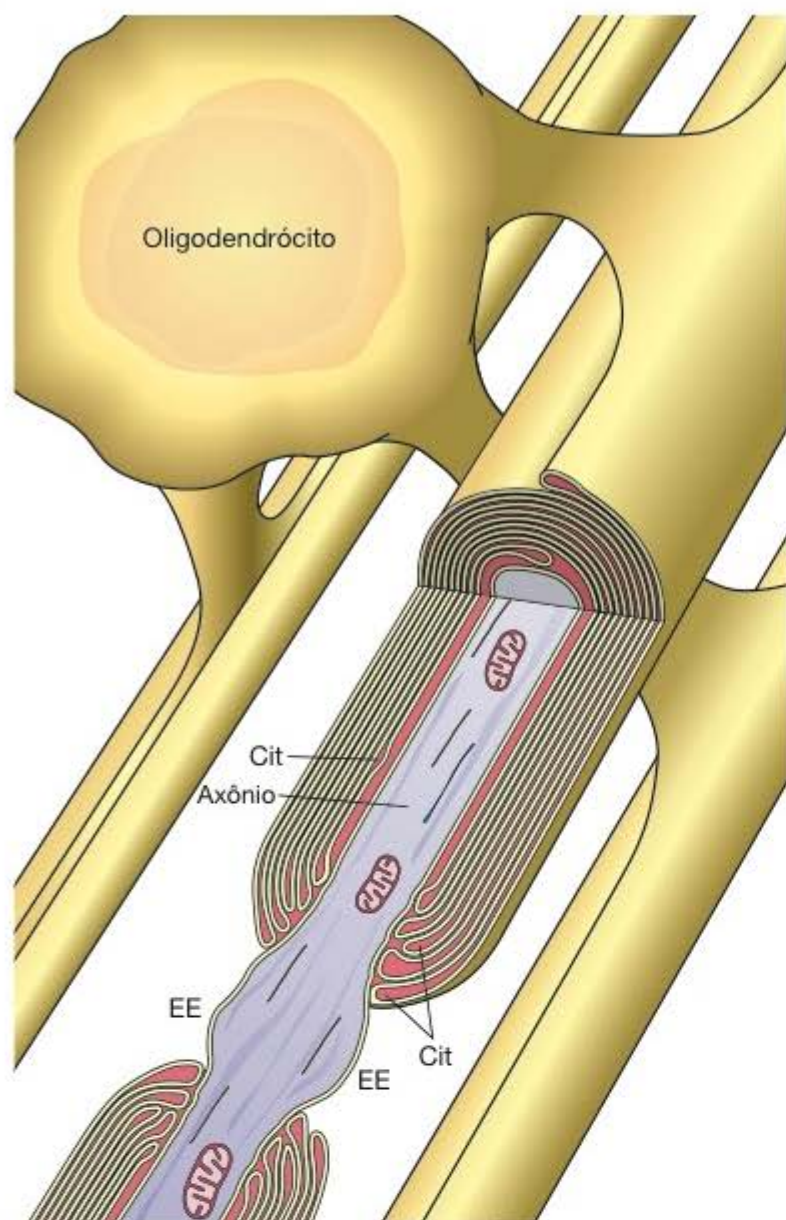



Figura 9.13 Bainha de mielina do sistema nervoso central. Um único oligodendrócito, por seus prolongamentos, forma bainhas de mielina para diversas fibras nervosas. O nódulo de Ranvier, no sistema nervoso central, pode ser recoberto por prolongamentos de outras células da neuróglia ou ficar exposto ao meio extracelular. Na parte superior esquerda da figura aparece uma vista da superfície externa do oligodendrócito. Cit, citoplasma do oligodendrócito; EE, espaço extracelular. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Bunge *et al.*: *J Biophys Biochem Cytol* **10**:67, 1961.)

longamentos, assumem a forma dos macrófagos e tornam-se fagocitárias e apresentadoras de antígenos (Capítulo 14). A micróglia secreta diversas citocinas reguladoras do processo imunitário e remove os restos celulares que surgem nas lesões do sistema nervoso central.

Histologia aplicada

Na esclerose múltipla, as bainhas de mielina são destruídas por mecanismo ainda não completamente esclarecido, causando diversos distúrbios neurológicos. Nessa doença, os restos de mielina são removidos pela micróglia, cujas células se tornam morfologicamente semelhantes aos macrófagos. Os restos de mielina fagocitados por essas células são digeridos pelas enzimas dos lisossomos.

Sistema nervoso central

Quando cortados, o cérebro, o cerebelo e a medula espinal mostram regiões brancas (**substância branca**) e regiões acinzentadas (**substância cinzenta**). A distribuição da mielina é responsável por essa diferença de cor, que é visível a fresco. Os principais componentes da substância branca são axônios mielinizados (Figura 9.15), oligodendrócitos e outras células da glia. Ela não contém corpos de neurônios.

A substância cinzenta é formada por corpos de neurônios, dendritos, a porção inicial não mielinizada dos axônios e células da glia. Na substância cinzenta ocorrem as sinapses do sistema nervoso central. A substância cinzenta predomina na superfície do cérebro e do cerebelo, constituindo o **córtex cerebral** e o **córtex cerebelar** (Figuras 9.16 a 9.18), enquanto a substância branca predomina nas partes mais centrais. Na substância branca encontram-se grupos de neurônios, formando ilhas de substância cinzenta, denominadas **núcleos**.

No córtex cerebral a substância cinzenta está organizada em seis camadas diferenciadas pela forma e pelo tamanho

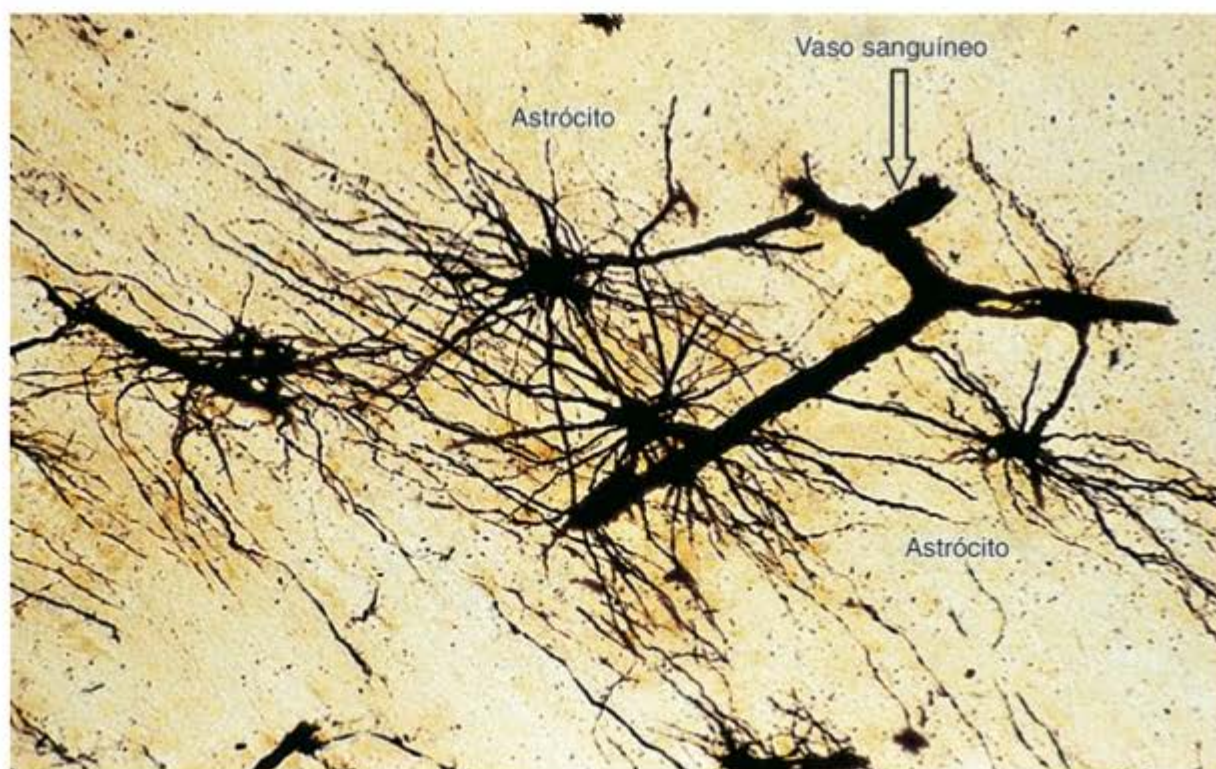



Figura 9.14 Corte de cérebro impregnado pela prata (método de Del Rio Hortega), que mostra astrócitos fibrosos com seus prolongamentos terminando na superfície externa de vasos sanguíneos. (Médio aumento.)

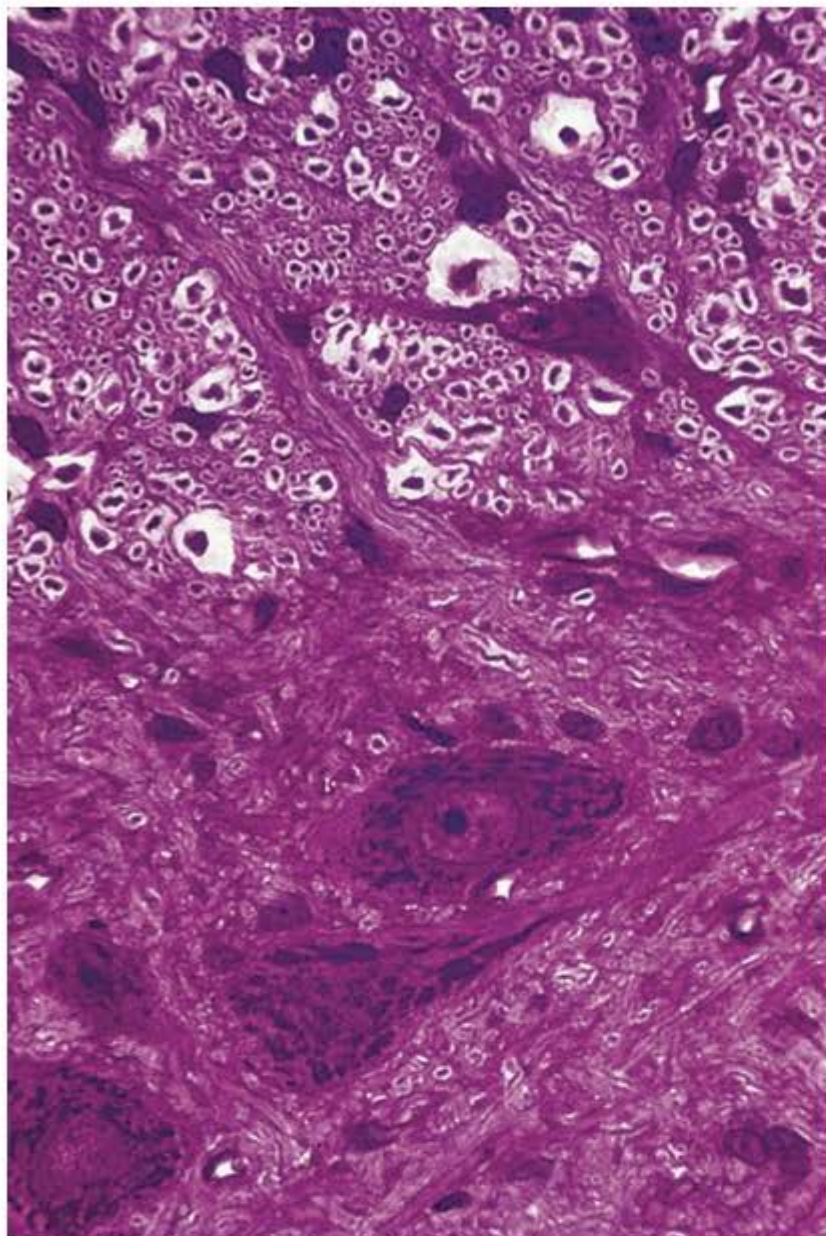



Figura 9.15 Corte transversal da medula espinal na transição entre a substância cinzenta (*abaixo*) e a substância branca (*acima*). Note os corpos de neurônios e prolongamentos celulares numerosos na substância cinzenta, enquanto a substância branca consiste principalmente em fibras nervosas cuja mielina foi parcialmente dissolvida pelo processo histológico. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

Figura 9.16 Corte do córtex cerebral impregnado pela prata, que mostra muitos neurônios de forma piramidal, seus prolongamentos e algumas células da neuróglia. (Médio aumento.)

dos neurônios. Os neurônios de certas regiões do córtex cerebral recebem e processam impulsos **aferentes** (sensoriais), e em outras regiões neurônios **eferentes** (motores) geram impulsos que irão controlar os movimentos voluntários. Assim, as células do córtex cerebral integram as informações sensoriais e iniciam as respostas voluntárias.

O **córtex cerebelar** tem três camadas (Figuras 9.17 e 9.18): a camada molecular, a mais externa; uma camada central com as grandes células de Purkinje; e a camada granulosa, que é a mais interna. As células de Purkinje são muito grandes, bem visíveis, e seus dendritos são muito desenvolvidos, assumindo o aspecto de um leque (Figura 9.3). Esses dendritos ocupam a maior parte da camada molecular. Por esse motivo, as células da camada molecular são muito esparsas. A camada granulosa é formada por neurônios muito pequenos (os menores do organismo) e organizados de modo muito compacto (Figura 9.17).

Em cortes transversais da medula espinal, a substância branca se localiza externamente e a cinzenta internamente, com a forma da letra **H** (Figura 9.19). O traço horizontal do **H** apresenta um orifício, corte do canal central da medula, revestido pelas células ependimárias. Esse canal representa o lúmen do tubo neural embrionário. A substância cinzenta dos traços verticais do H forma os **cornos anteriores**, que contêm neurônios motores e cujos axônios dão origem às raízes ventrais dos nervos raquidianos, e também os **cornos posteriores**, que recebem as fibras dos neurônios situados nos gânglios das raízes dorsais dos nervos espinais (fibras sensoriais). Os neurônios da medula são multipolares e volumosos, principalmente os neurônios motores dos cornos anteriores (Figuras 9.20 e 9.21).

► Meninges

O sistema nervoso central está contido e protegido na caixa craniana e no canal vertebral, sendo envolvido por membranas de tecido conjuntivo chamadas **meninges** (Figura 9.22).

As meninges são formadas por três camadas, que, de fora para dentro, são as seguintes: **dura-máter**, **aracnoide** e **pia-máter** (Figura 9.22).

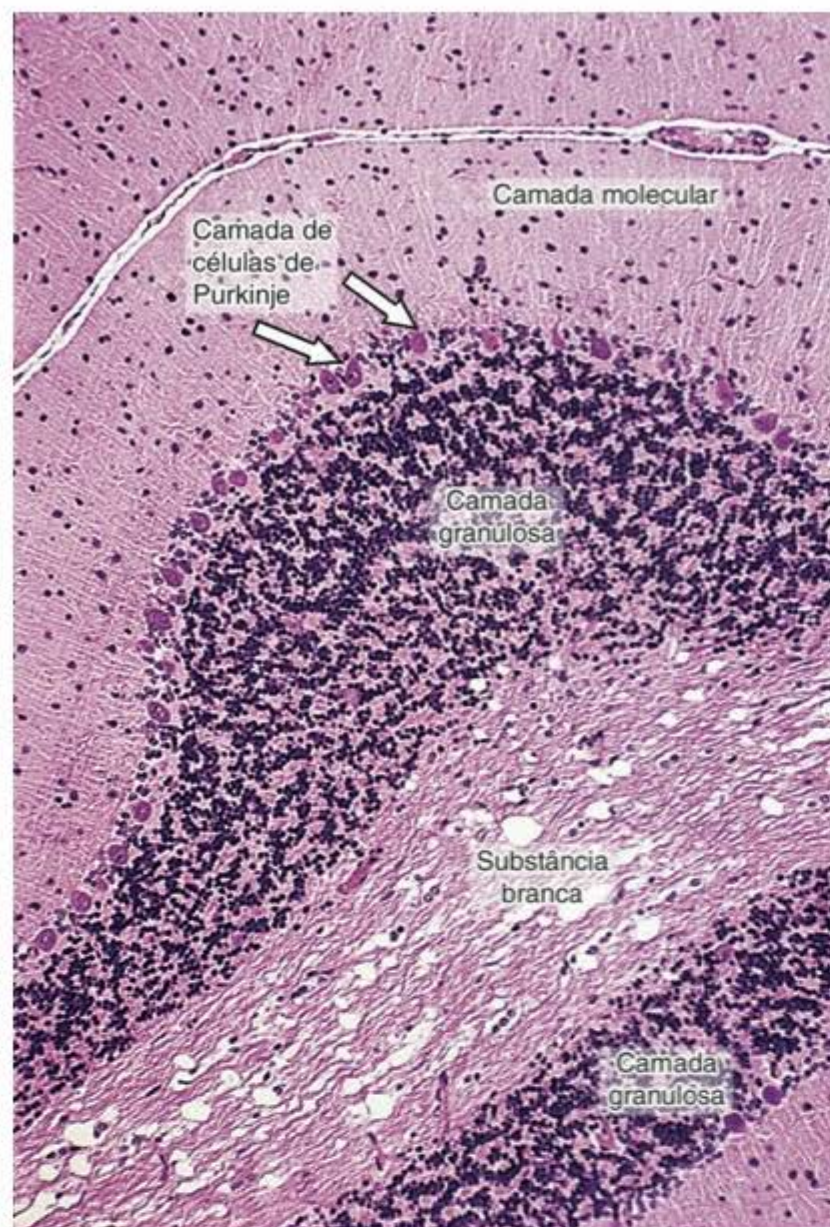



Figura 9.17 Fotomicrografia que mostra as três camadas da substância cinzenta do cerebelo e a substância branca, constituída apenas por fibras nervosas e células da glia. (Hematoxilina-eosina. Pequeno aumento.)

A **dura-máter** é a meninge mais externa, constituída por tecido conjuntivo denso, contínuo com o periósteo dos ossos da caixa craniana. A dura-máter, que envolve a medula espinal, é separada do periósteo das vértebras, formando-se entre os dois o **espaço peridural**. Este espaço contém veias de parede muito delgada, tecido conjuntivo frouxo e tecido adiposo. A parte da dura-máter em contato com a aracnoide constitui um local de fácil clivagem, onde muitas vezes, em situações patológicas, pode acumular-se sangue externamente à aracnoide, no chamado **espaço subdural**. Este espaço não existe em condições normais.

A superfície interna da dura-máter e, na dura-máter do canal vertebral, também a superfície externa são revestidas por um epitélio simples pavimentoso de origem mesenquimatosa.

A **aracnoide** apresenta duas partes, uma em contato com a dura-máter e sob a forma de membrana, e outra constituída por traves que ligam a aracnoide com a pia-máter. As cavidades entre as traves conjuntivas formam o **espaço subaracnóideo**, que contém LCR, comunica-se com os ventrículos cerebrais, mas não tem comunicação com o espaço **subdural**. O espaço subaracnóideo, cheio de líquido, constitui um colchão hidráulico que protege o sistema nervoso central contra traumatismos. A aracnoide é formada por tecido conjuntivo sem vasos sanguíneos e suas superfícies são todas revestidas pelo mesmo tipo de epitélio simples pavimentoso, de origem mesenquimatosa, que reveste a dura-máter.

A aracnoide forma, em certos locais, expansões que perfuram a dura-máter e provocam saliências em seios venosos, onde terminam como dilatações fechadas: as **vilosidades da aracnoide**.

A função dessas vilosidades é transferir LCR para o sangue. O líquido atravessa a parede da vilosidade e a do seio venoso até chegar ao sangue.

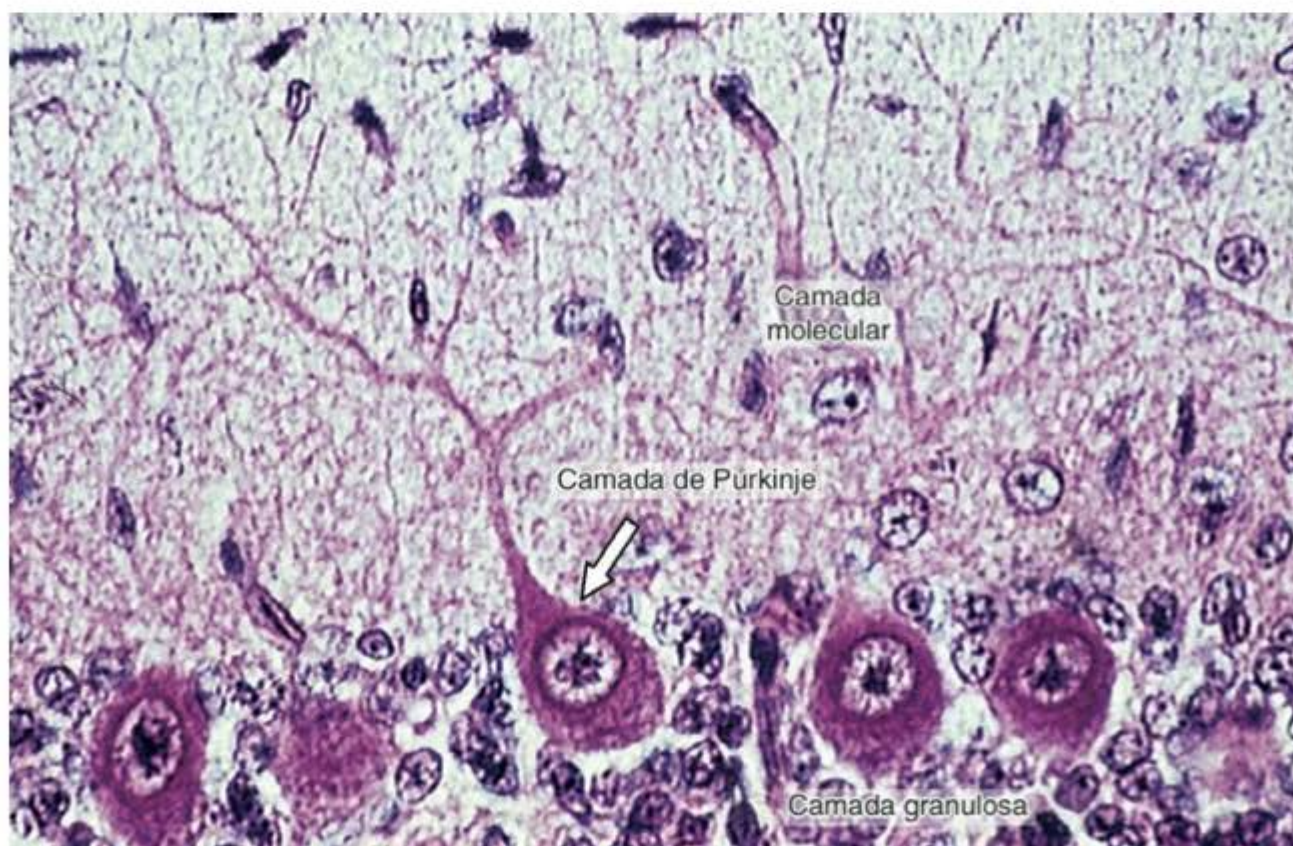



Figura 9.18 Corte em que aparecem as três camadas do cerebelo. Uma célula de Purkinje mostra parte de sua rica arborização dendrítica. (Hematoxilina-eosina. Médio aumento.)

Núcleo de célula da gila
Neurônio
Fibras nervosas
Fibras nervosas
Substância cinzenta
Substância branca

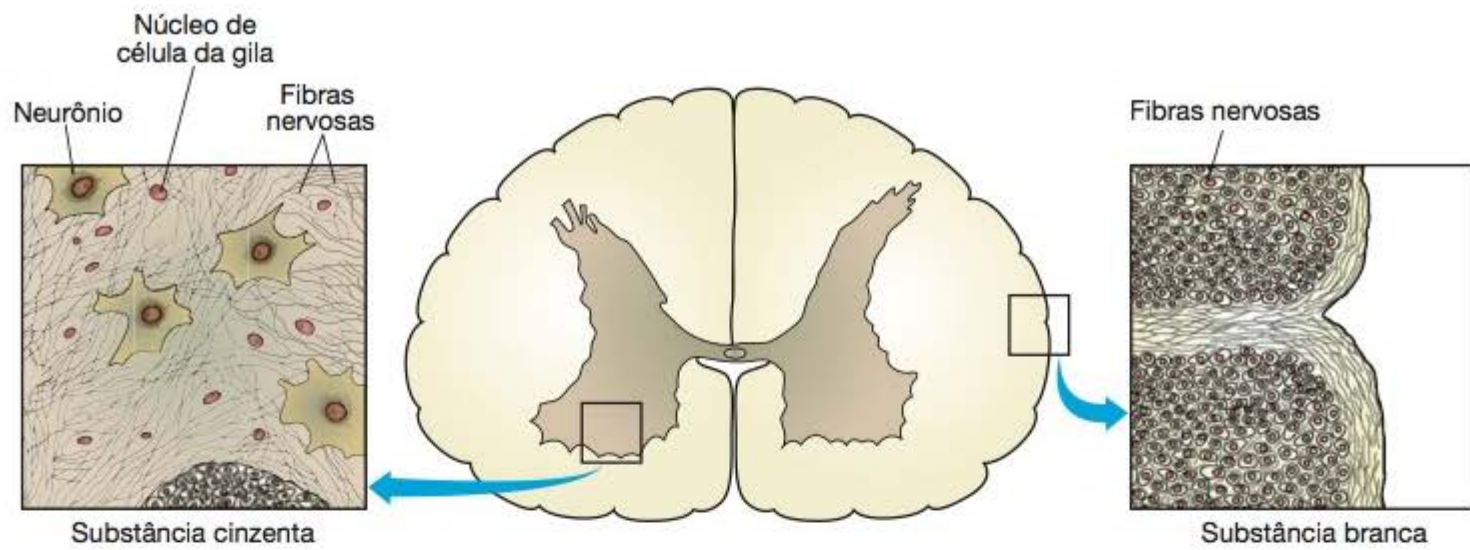



Figura 9.19 *No centro*, aparece a medula espinal observada em corte transversal, com vista desarmada. *À esquerda*, demonstra-se a estrutura da substância cinzenta, e, *à direita*, a da substância branca.

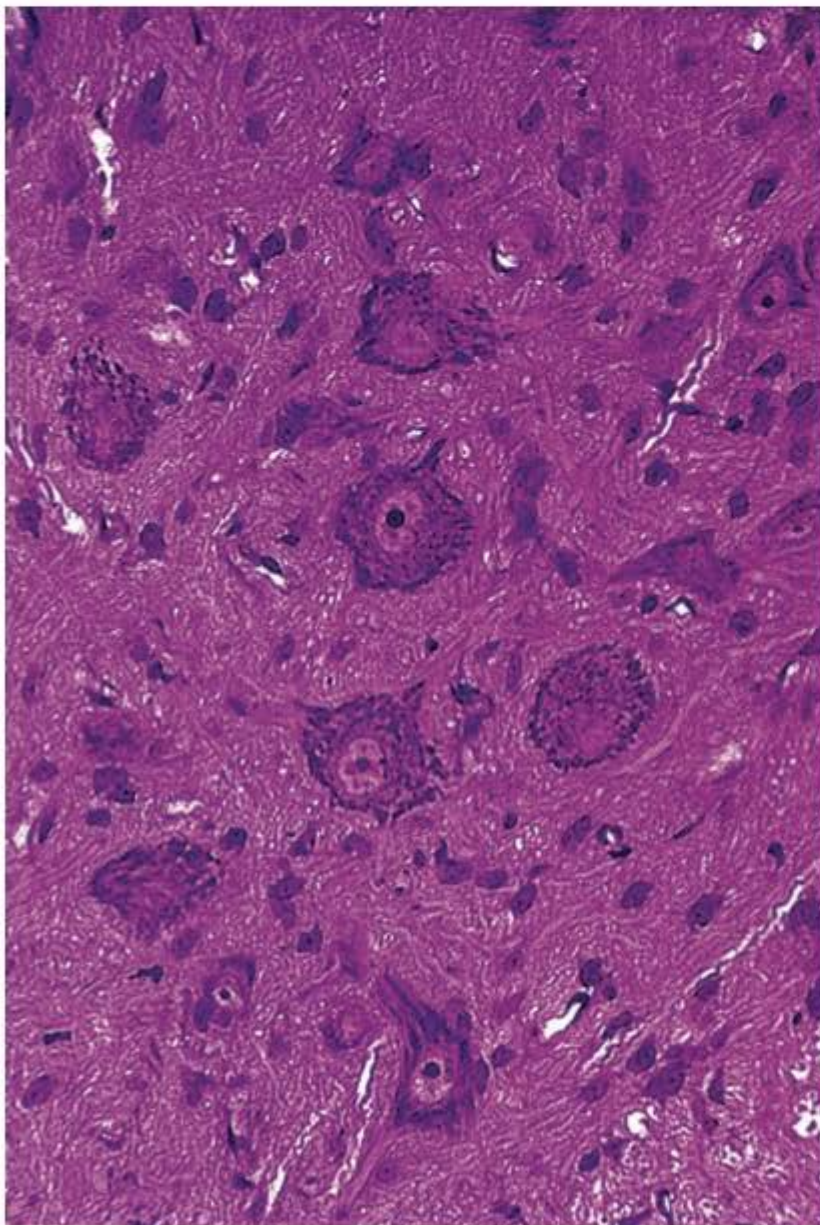



Figura 9.20 Corte da substância cinzenta da medula espinal que mostra diversos neurônios motores com o citoplasma basófilo em razão de muitos corpúsculos de Nissl. Os nucléolos podem ser vistos em alguns núcleos. Os neurônios estão circundados por prolongamentos neuronais e das células da glia. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

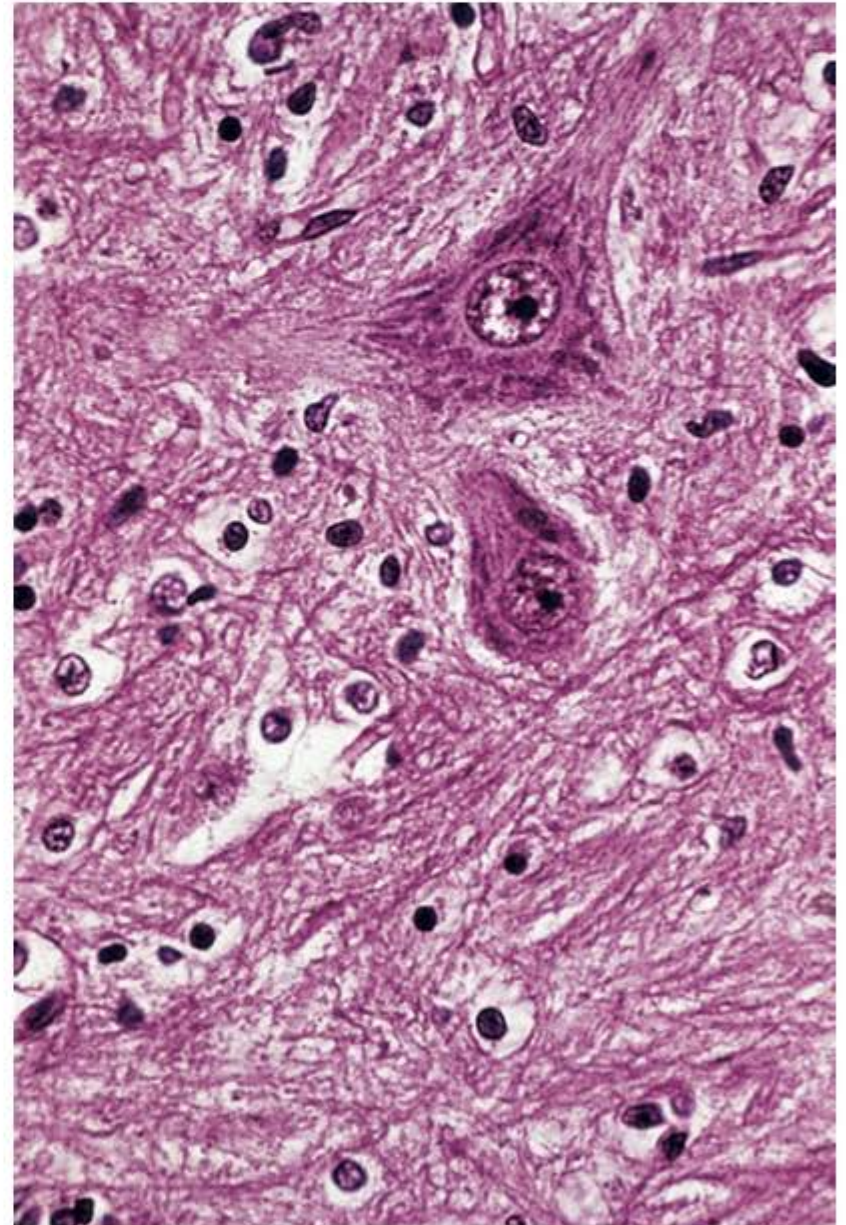



Figura 9.21 Corte da substância cinzenta da medula espinal. Observam-se os prolongamentos dos neurônios e das células da glia. Note que as células da glia (núcleos esféricos e pequenos) são mais numerosas do que os neurônios. (Hematoxilina-eosina. Médio aumento.)

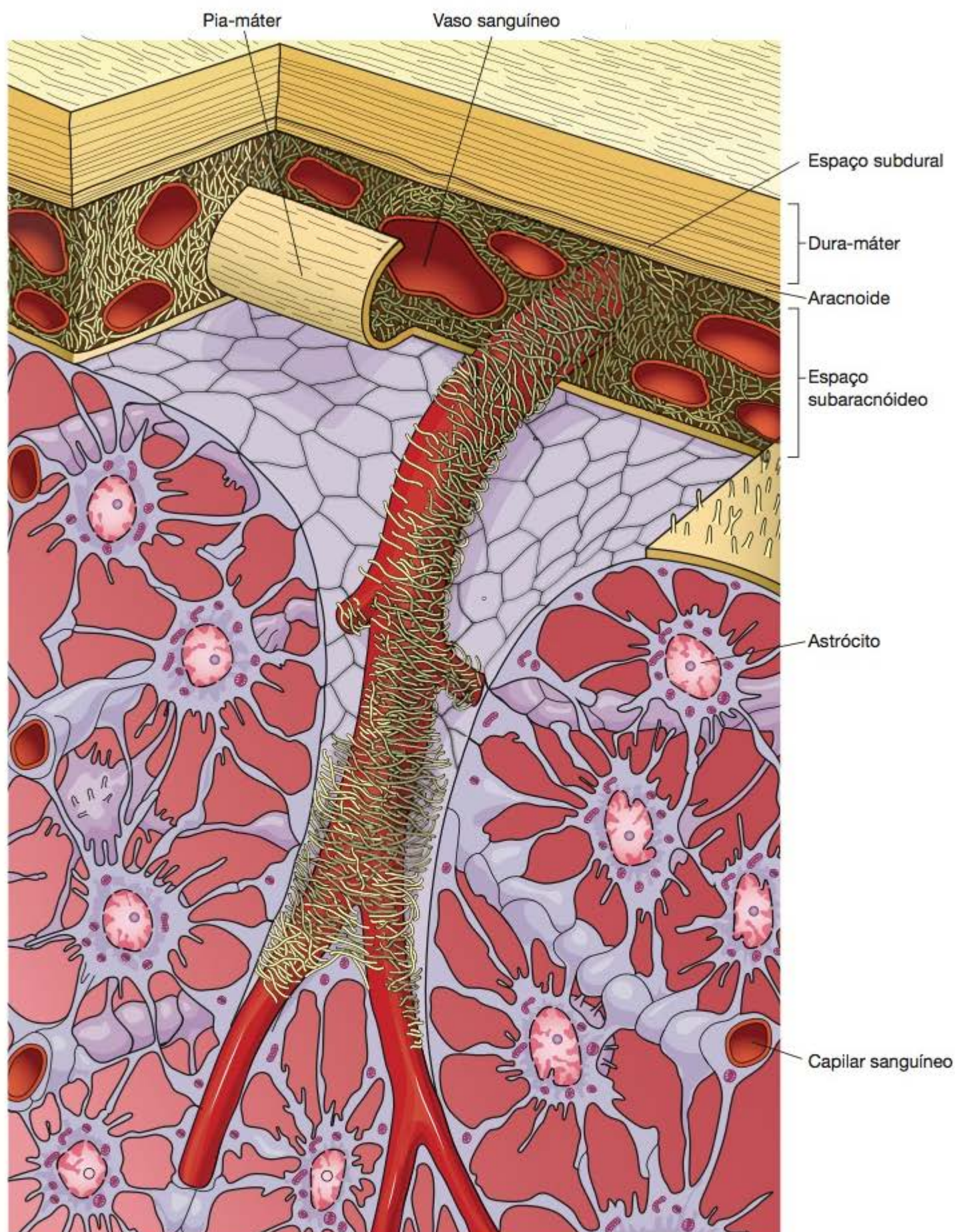



Figura 9.22 Estrutura das meninges, que mostra a superposição da pia-máter, aracnoide e dura-máter. Os astrócitos formam um arcabouço tridimensional que é ocupado pelos neurônios (não mostrados). Os prolongamentos dos astrócitos formam uma camada contínua envolvendo os vasos sanguíneos, contribuindo para a estruturação da barreira hematencefálica. (Reproduzida, com autorização, de Krstić RV: *Microscopic Human Anatomy*. Springer-Verlag, 1991.)

A **pia-máter** é muito vascularizada e aderente ao tecido nervoso, embora não fique em contato direto com células ou fibras nervosas. Entre a pia-máter e os elementos nervosos situam-se prolongamentos dos astrócitos, que, formando uma camada muito delgada, unem-se firmemente à face interna da pia-máter. A superfície externa da pia-máter é revestida por células achatadas, originadas do mesênquima embrionário.

Os vasos sanguíneos penetram o tecido nervoso por meio de túneis revestidos por pia-máter, os **espaços perivasculares**. A pia-máter desaparece antes que os vasos se transformem em capilares. Os capilares do sistema nervoso

central são totalmente envolvidos pelos prolongamentos dos astrócitos.

▪ Barreira hematencefálica

É uma barreira funcional que dificulta a passagem de determinadas substâncias, como alguns antibióticos, agentes químicos e toxinas, do sangue para o tecido nervoso.

A barreira hematencefálica se deve à menor permeabilidade dos capilares sanguíneos do tecido nervoso. Seu principal componente estrutural são as junções oclusivas entre as células endoteliais. Essas células não são fenestradas e mostram raras vesículas de pinocitose. É possível que os prolongamentos dos astrócitos, que envolvem completamente os capilares, também façam parte da barreira hematencefálica. Além de uma possível participação direta na barreira, há estudos que mostram que as junções oclusivas desses capilares são induzidas pelos prolongamentos dos astrócitos.

▸ Plexos coroides e líquido cefalorraquidiano

Os plexos coroides (Figura 9.23) são dobras da pia-máter ricas em capilares fenestrados e dilatados, que provocam saliência para o interior dos ventrículos. Formam o teto do terceiro e do quarto ventrículos e parte das paredes dos ventrículos laterais. São constituídos pelo tecido conjuntivo frouxo da pia-máter, revestido por epitélio simples, cúbico ou colunar baixo, cujas células são transportadoras de íons (Capítulo 4).

A principal função dos plexos coroides é secretar o LCR, que contém apenas pequena quantidade de sólidos e ocupa as cavidades dos ventrículos, o canal central da medula, o espaço subaracnóideo e os espaços perivasculares. Ele é importante para o metabolismo do sistema nervoso central e o protege contra traumatismos.

No adulto a quantidade de LCR é estimada em 140 mℓ. Trata-se de um líquido claro, de baixa densidade (1,004 a 1,008). Contém raras células descamadas e 2 a 5 linfócitos por mililitro. É produzido de modo contínuo, e isso explica a saída constante de líquido nas lesões cranianas que alcançam a aracnoide. O LCR é absorvido pelas vilosidades aracnoides, passando para os seios venosos cerebrais (no sistema nervoso central não existem vasos linfáticos).

Histologia aplicada

A obstrução do fluxo de LCR, qualquer que seja a causa, resulta no distúrbio denominado hidrocefalia. Essa condição patológica é caracterizada pela dilatação dos ventrículos do encéfalo produzida pelo acúmulo de LCR. A hidrocefalia pode também ser devida a uma diminuição na absorção de LCR pelas vilosidades aracnóideas ou, mais raramente, a neoplasma (câncer) do plexo coroide que produza excesso de LCR. Os sintomas neurológicos e psíquicos decorrem da compressão do córtex cerebral e de outras estruturas do sistema nervoso central. A hidrocefalia iniciada antes do nascimento ou na criança muito pequena causa afastamento das suturas dos ossos cranianos e aumento progressivo da cabeça, podendo ocorrer convulsões, retardamento mental e fraqueza muscular.

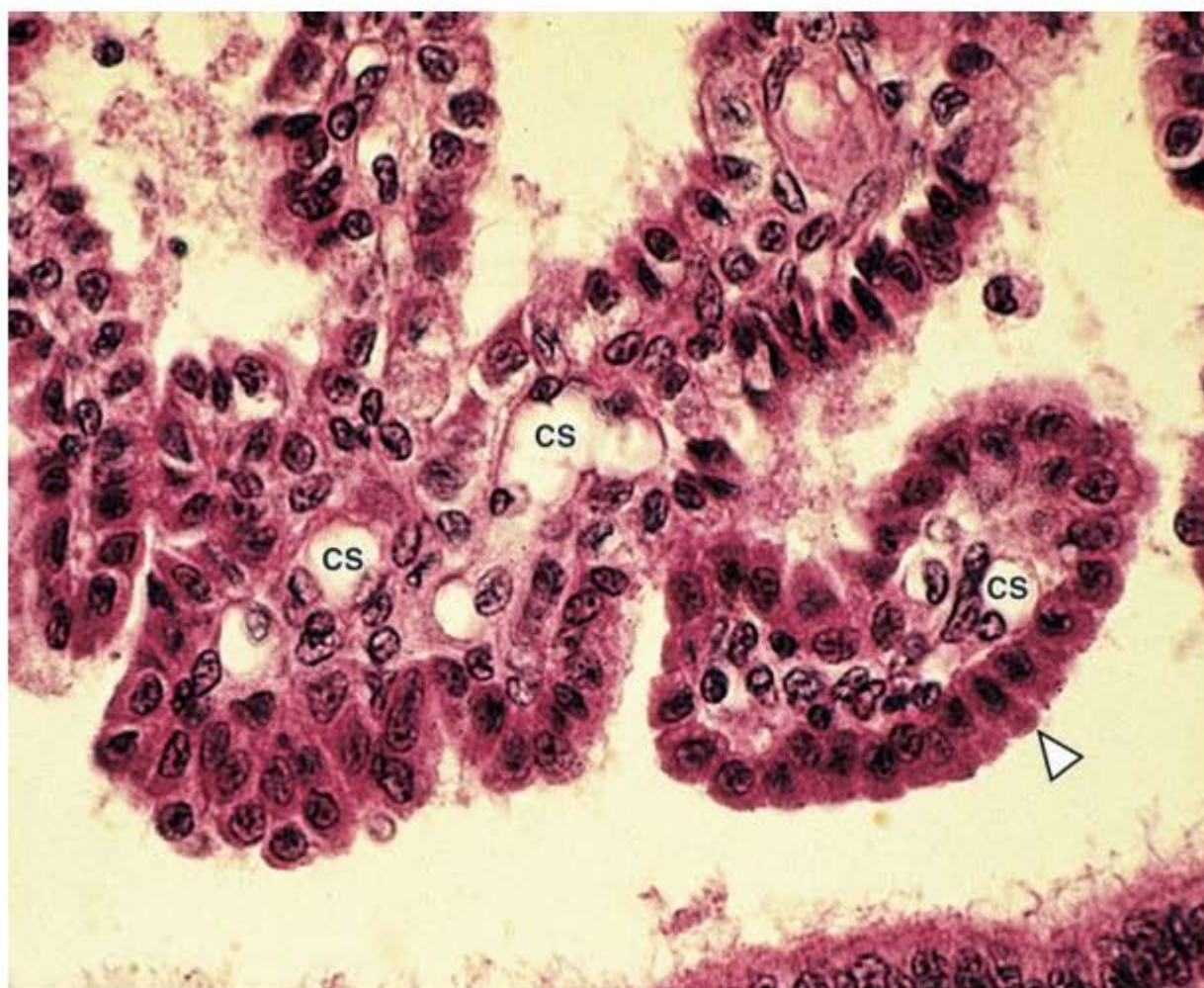



Figura 9.23 Fotomicrografia de corte do plexo coroide, que é constituído por uma parte central de tecido conjuntivo frouxo com muitos capilares sanguíneos (CS), coberto por epitélio cúbico simples (*ponta de seta*). (Hematoxilina-eosina. Médio aumento.)

▸ Sistema nervoso periférico

Os componentes do sistema nervoso periférico são os **nervos**, **gânglios** e **terminações nervosas**. Os nervos são feixes de fibras nervosas envolvidas por tecido conjuntivo.

▸ Fibras nervosas

As **fibras nervosas** são constituídas por um axônio e suas bainhas envoltórias. Grupos de fibras nervosas formam os feixes ou tratos do SNC e os nervos do SNP.

Todos os axônios do tecido nervoso do adulto são envolvidos por dobras únicas ou múltiplas formadas por uma célula envoltória. Nas fibras periféricas a célula envoltória é a **célula de Schwann**. No SNC as células envoltórias são os **oligodendrócitos**. Axônios de pequeno diâmetro são envolvidos por uma única dobra da célula envoltória, constituindo as **fibras nervosas amielínicas** (Figuras 9.24, 9.26 e 9.27). Nos axônios mais calibrosos a célula envoltória forma uma dobra enrolada em espiral em torno do axônio. Quanto mais calibroso o axônio, maior o número de envoltórios concêntricos provenientes da célula de revestimento. O conjunto desses envoltórios

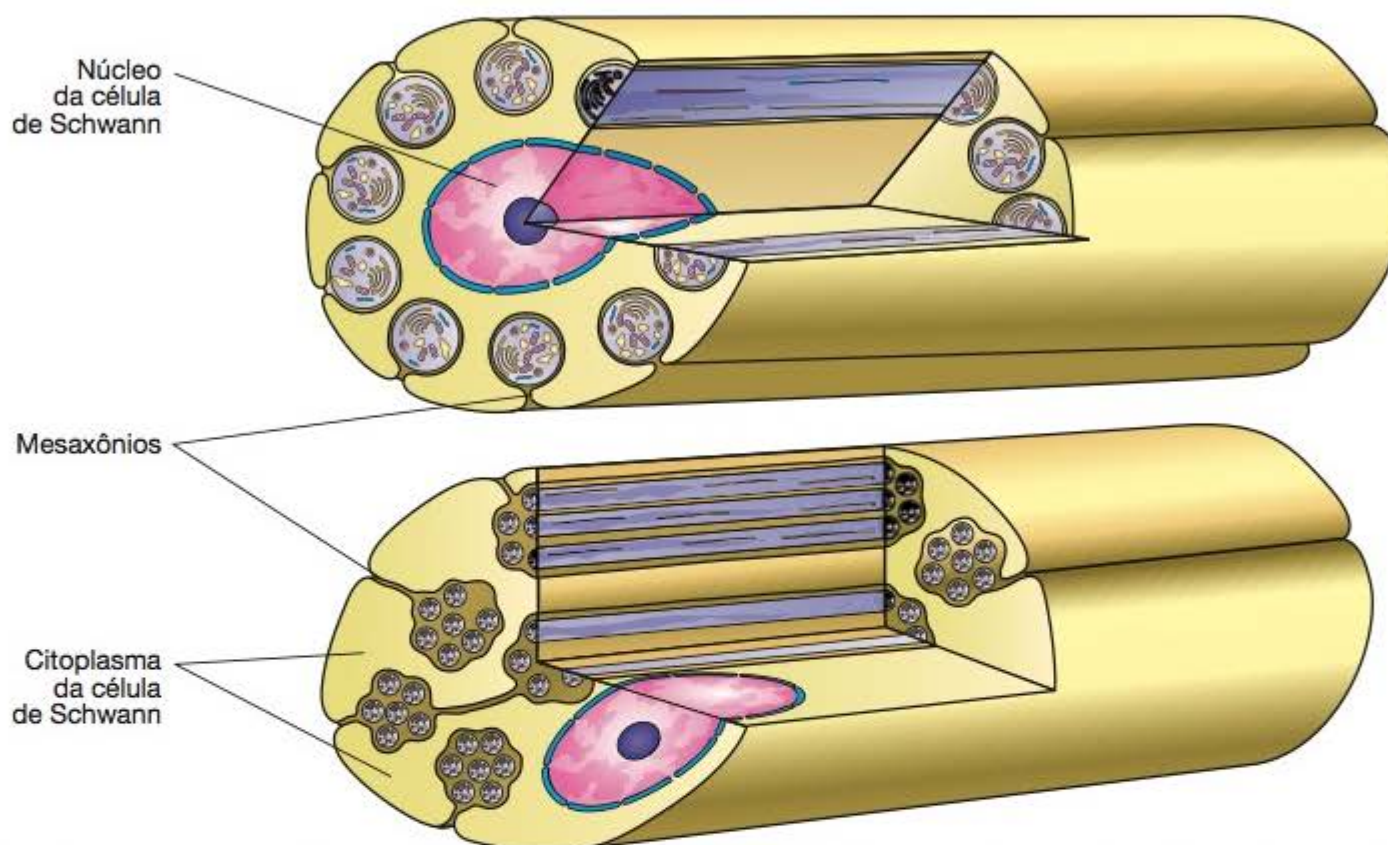



Figura 9.24 O desenho superior mostra o tipo mais frequente de fibra amielínica, na qual cada axônio tem seu próprio mesaxônio. Quando os axônios são muito finos (desenho inferior), podem juntar-se em um mesmo compartimento de célula de Schwann. Neste caso, há vários axônios para um só mesaxônio.

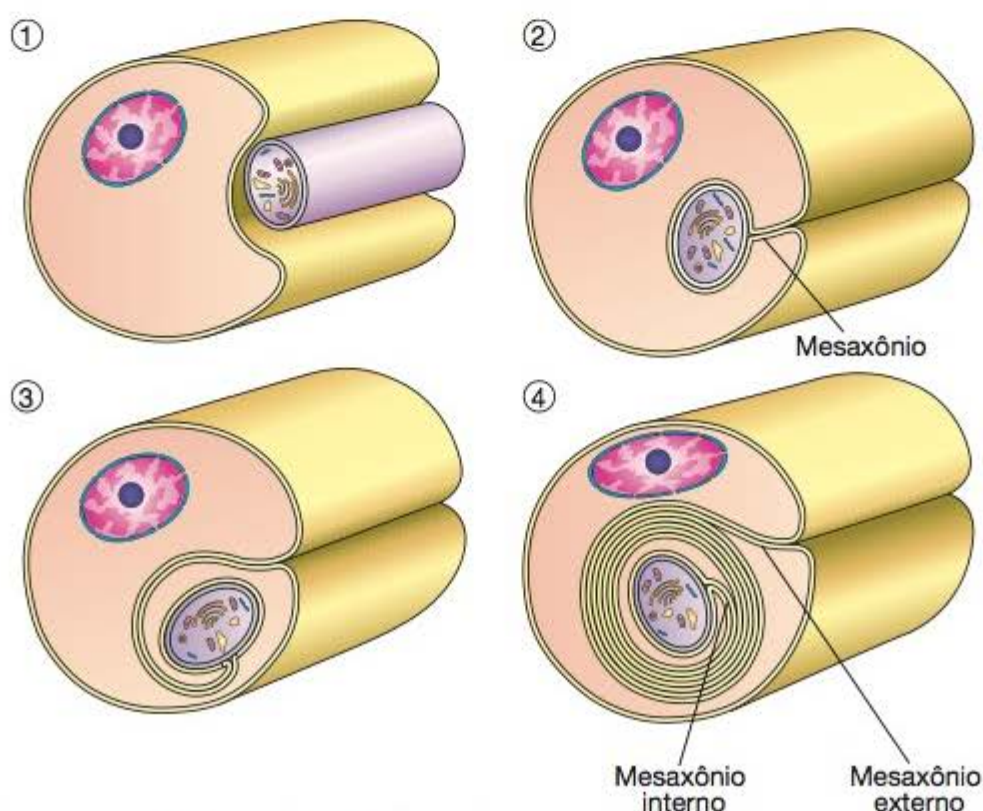



Figura 9.25 Desenhos de quatro fases sucessivas da formação de mielina pela membrana da célula de Schwann. No primeiro desenho (superior esquerdo), o axônio começa a ser envolvido pelo citoplasma da célula de Schwann. No último (inferior direito), observam-se o mesaxônio interno e o externo.

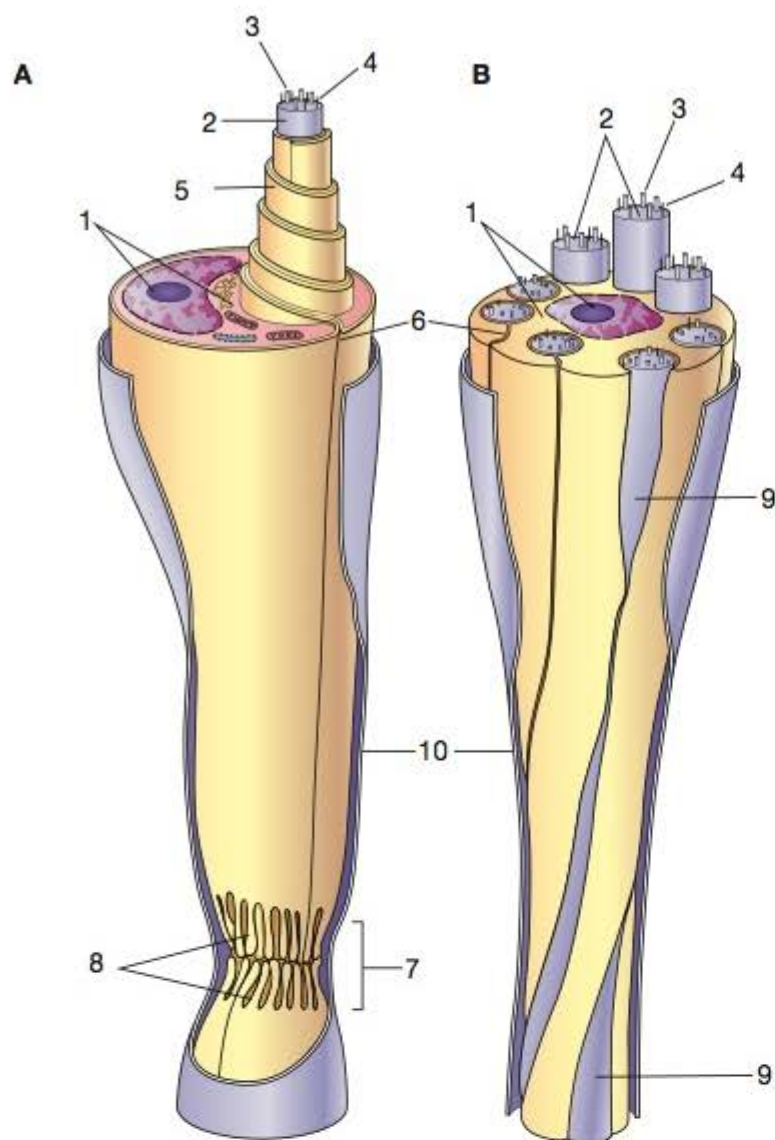



Figura 9.26 Desenhos tridimensionais esquemáticos que mostram a ultraestrutura de uma fibra mielínica (**A**) e de uma fibra amielínica (**B**). 1, núcleo e citoplasma de célula de Schwann; 2, axônio; 3, microtúbulo; 4, neurofilamento; 5, bainha de mielina; 6, mesaxônio; 7, nódulo de Ranvier; 8, interdigitação dos processos das células de Schwann no nódulo de Ranvier; 9, vista lateral de um axônio amielínico; 10, lâmina basal. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Krstić RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. Springer-Verlag, 1979.)

concêntricos é denominado **bainha de mielina** e as fibras são chamadas **fibras nervosas mielínicas** (Figuras 9.25 a 9.27). Tanto nas fibras mielínicas como nas amielínicas as porções de membrana da célula envoltória, que se prendem internamente ao axônio e externamente à superfície da célula envoltória, constituem os **mesaxônios** (interno e externo) (Figuras 9.24 a 9.26).

Fibras mielínicas

Nas fibras mielínicas do sistema nervoso periférico, a membrana plasmática da célula de Schwann se enrola em volta do axônio (Figuras 9.25, 9.26 e 9.28). Essa membrana enrolada se funde, dando origem à **mielina**, um complexo lipoproteico branco que é parcialmente removido pelas técnicas histológicas. Assim, a mielina é constituída por diversas camadas de membrana celular modificada. Essa membrana tem maior proporção de lipídios do que as membranas celulares em geral.

A bainha de mielina se interrompe em intervalos regulares, formando os **nódulos de Ranvier**, que são recobertos por expansões laterais das células de Schwann (Figuras 9.26 e 9.29). O intervalo entre dois nódulos é denominado **internódulo** e é recoberto por uma única célula de Schwann.

A espessura da bainha de mielina varia com o diâmetro do axônio, porém é constante ao longo de um mesmo axônio. Ao microscópio óptico observam-se na mielina fendas em forma de cones, as incisuras de Schmidt-Lantermann (Figuras 9.30 e 9.31), que são áreas em que o citoplasma da célula de Schwann permaneceu durante o processo de enrolamento (Figura 9.31).

Fibras amielínicas

Tanto no sistema nervoso central como no periférico nem todos os axônios são recobertos por mielina. As fibras **amielínicas periféricas** são também envolvidas pelas células de Schwann, mas nesse caso não ocorre o enrolamento em espiral. Uma única célula de Schwann envolve várias fibras nervosas (Figura 9.24), cada fibra tendo o seu próprio mesaxônio. Nas fibras amielínicas não existem nódulos de Ranvier, pois nelas as células de Schwann formam uma bainha contínua.

No SNC os axônios amielínicos são mais numerosos. No encéfalo e na medula espinal, esses axônios ficam livres entre os outros elementos neurais e os prolongamentos das células da glia.

Nervos

No sistema nervoso periférico as fibras nervosas agrupam-se em feixes, dando origem aos **nervos** (Figuras 9.27 e 9.30). Devido ao seu conteúdo em mielina e colágeno, os nervos são esbranquiçados, exceto os raros nervos muito finos formados somente por fibras amielínicas.

O tecido de sustentação dos nervos (Figuras 9.30 a 9.34) é constituído por uma camada fibrosa mais externa de tecido conjuntivo denso, o **epineuro**, que reveste o nervo e preenche os espaços entre os feixes de fibras nervosas. Cada um desses feixes é revestido por uma bainha de várias camadas de células achatadas, justapostas, o **perineuro**. As células de bainha perineural unem-se por junções oclusivas, constituindo uma barreira à passagem de muitas macromoléculas e importante mecanismo de defesa contra agentes agressivos. Dentro da bainha perineural encontram-se os axônios, cada um envolvido pela bainha de células de Schwann, com sua lâmina basal e um envoltório conjuntivo constituído principalmente por fibras reticulares sintetizadas pelas células de Schwann, chamado **endoneuro** (Figura 9.31).

Os nervos estabelecem comunicação entre os centros nervosos e os órgãos da sensibilidade e os efetores (músculos, glândulas). Contêm fibras aferentes e eferentes: as aferentes levam para os centros as informações obtidas no interior do corpo e no meio ambiente; já as eferentes levam impulsos dos centros nervosos para os órgãos efetores comandados por esses centros. Os nervos que contêm apenas fibras de sensibilidade (aferentes) são chamados de **sensoriais**, e os que são formados apenas por fibras que levam a mensagem dos centros para os efetores são os **nervos motores**. A maioria dos nervos tem fibras dos dois tipos, sendo, portanto, **nervos mistos**. Esses nervos contêm fibras mielínicas e amielínicas (Figura 9.27).

Figura 9.27 Micrografias eletrônicas de um nervo com fibras mielínicas (M) e amielínicas (A). A micrografia menor, no *canto inferior esquerdo*, é um axônio mielínico cortado transversalmente e muito ampliado. Note os filamentos intermediários (neurofilamentos) e os microtúbulos. O núcleo que aparece próximo ao centro da figura é de uma célula de Schwann. O núcleo alongado da direita (P) é de uma célula do perineuro. As *setas* indicam o citoplasma de células do perineuro e próximo à *seta* mais inferior aparece uma junção entre células perineurais. Observe também as fibras reticulares do endoneuro (FR). (Aumento da micrografia maior: 30.000×. Aumento da micrografia menor: 60.000×.)

▶ Gânglios

Os acúmulos de neurônios localizados fora do sistema nervoso central são chamados de **gânglios** nervosos. Em sua maior parte, os gânglios são órgãos esféricos, protegidos por cápsulas conjuntivas e associados a nervos. Alguns gânglios reduzem-se a pequenos grupos de células nervosas situadas no interior de determinados órgãos, principalmente na parede do trato digestivo, constituindo os **gânglios intramurais**. Conforme a direção do impulso nervoso, os gânglios podem ser: **sensoriais** (aferentes) ou **gânglios do sistema nervoso autônomo** (eferentes).

▪ Gânglios sensoriais

Os gânglios recebem fibras aferentes, que levam impulsos para o sistema nervoso central. Há dois tipos de gânglios sensoriais. Alguns são associados aos nervos cranianos (**gânglios cranianos**) e outros se localizam nas raízes dorsais dos nervos espinais (**gânglios espinais**). Os gânglios espinais são aglomerados de grandes corpos neuronais (Figura 9.35), com muitos corpos de Nissl e circundados por células da glia denominadas **células satélites**. Os neurônios dos gânglios cranianos e espinais são pseudounipolares e transmitem para o sistema nervoso central as informações captadas pelas terminações sensoriais de seus prolongamentos periféricos. O gânglio do

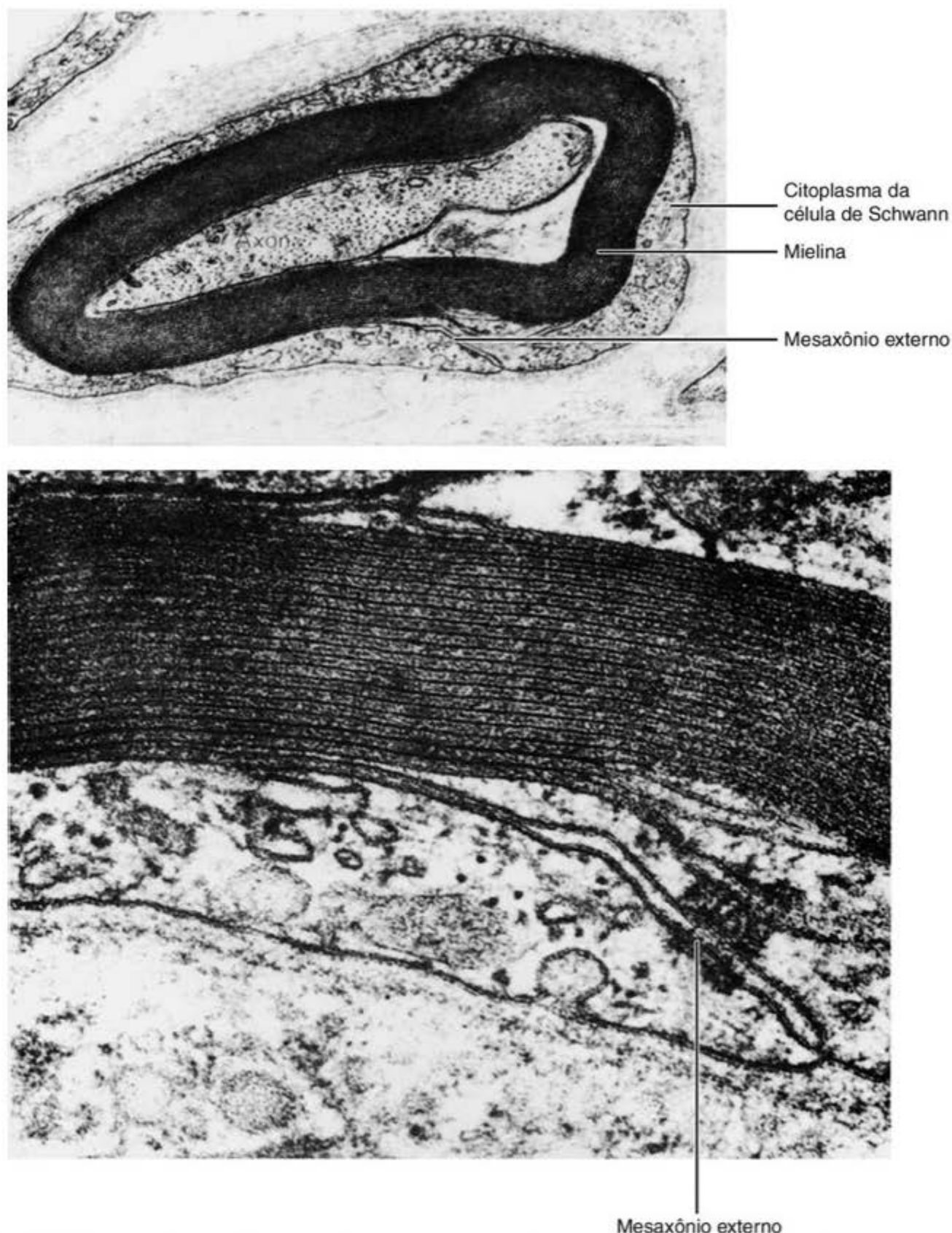



Figura 9.28 Micrografias eletrônicas de fibras mielínicas. (Micrografia superior, aumento de 20.000×. Micrografia inferior, aumento de 80.000×.)

nervo acústico é o único gânglio craniano cujas células são bipolares. Um estroma de tecido conjuntivo apoia os neurônios e forma uma cápsula que envolve cada gânglio sensorial.

▪ Gânglios do sistema nervoso autônomo

Os gânglios do sistema nervoso autônomo aparecem, geralmente, como formações bulbosas ao longo dos nervos do sistema nervoso autônomo, localizando-se alguns no interior de determinados órgãos, principalmente na parede do tubo digestivo, formando os **gânglios intramurais**, os quais contêm pequeno número de células nervosas e não apresentam cápsula conjuntiva, sendo seu estroma continuação do próprio estroma do órgão em que estão situados.

Nos gânglios do sistema nervoso autônomo os neurônios geralmente são multipolares e nos cortes histológicos mostram um aspecto estrelado. Frequentemente, a camada de células satélites que envolve os neurônios desses gânglios é incompleta, e os gânglios intramurais têm apenas raras células satélites.

▸ Sistema nervoso autônomo

O **sistema nervoso autônomo** relaciona-se com o controle da musculatura lisa, com a modulação do ritmo

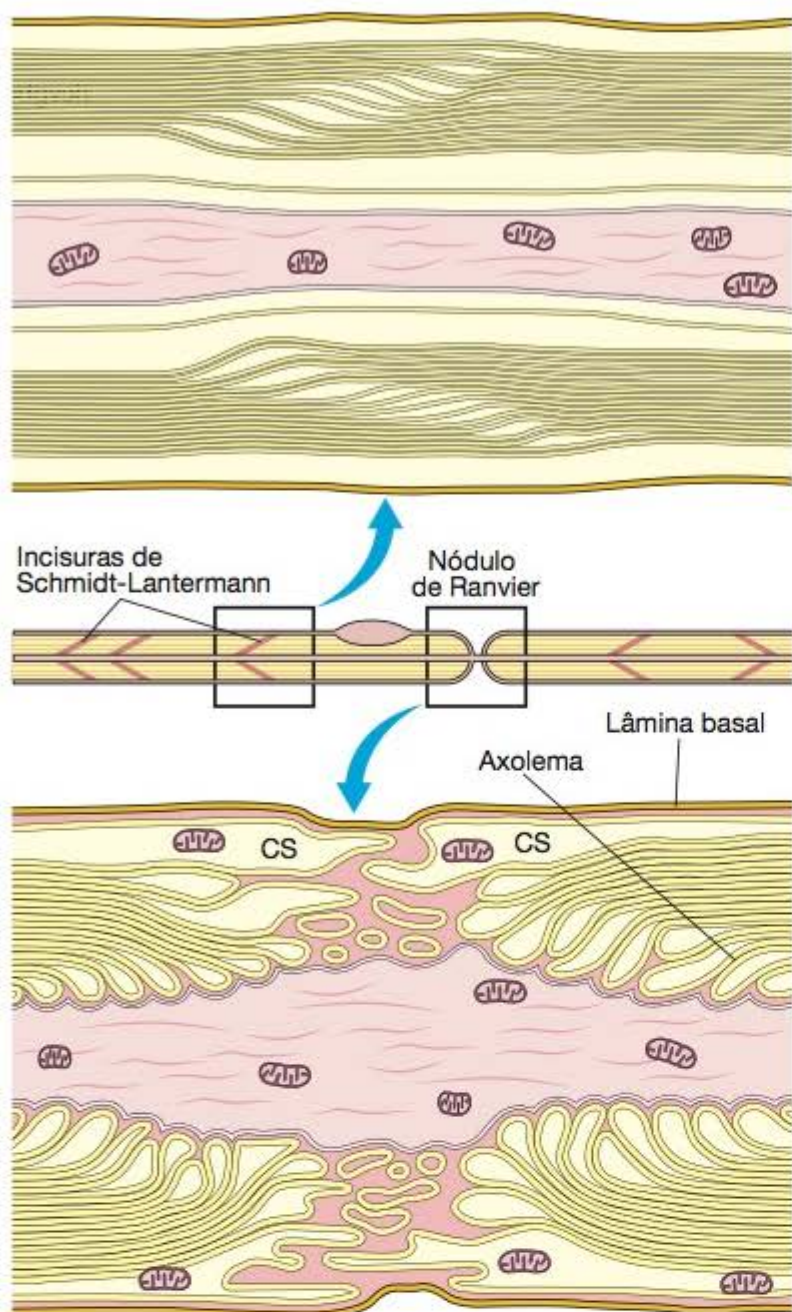



Figura 9.29 O desenho do *centro* representa uma fibra nervosa periférica vista ao microscópio óptico. A parte central pontilhada é o axônio que está envolvido pela mielina (em negro) e pelo citoplasma das células de Schwann (CS). Aparece um núcleo de célula de Schwann. Observe ainda as incisuras de Schmidt-Lantermann (*quadrado da esquerda*) e um nódulo de Ranvier (*quadrado da direita*). O *desenho de cima* mostra a ultraestrutura da incisura de Schmidt-Lantermann indicada no desenho do centro. A incisura forma-se pelo aprisionamento de certa quantidade do citoplasma da célula de Schwann, durante a formação da mielina. O *desenho inferior* mostra que o nódulo de Ranvier é recoberto por digitações laterais da célula de Schwann.

cardíaco e com a secreção de algumas glândulas. Sua função é ajustar algumas atividades do organismo, a fim de manter a constância do meio interno (**homeostase**).

Embora seja, por definição, um sistema motor, fibras que recebem sensações originadas no interior do organismo acompanham as fibras motoras do sistema autônomo.

O termo autônomo pode dar a impressão de que essa parte do sistema nervoso funciona de modo completamente independente, o que não é verdade. As funções do sistema nervoso autônomo sofrem constantemente a influência da atividade consciente do sistema nervoso central.

O conceito de sistema nervoso autônomo é principalmente funcional. Anatomicamente, ele é formado por aglomerados de células nervosas localizadas no sistema nervoso central, por fibras que saem do sistema nervoso central através de nervos cranianos e espinais, e pelos gânglios nervosos situados no curso dessas fibras. O sistema autônomo é uma rede de dois neurônios. O primeiro neurônio de cadeia autônoma está localizado no sistema nervoso central; seu axônio entra em conexão sináptica com o segundo

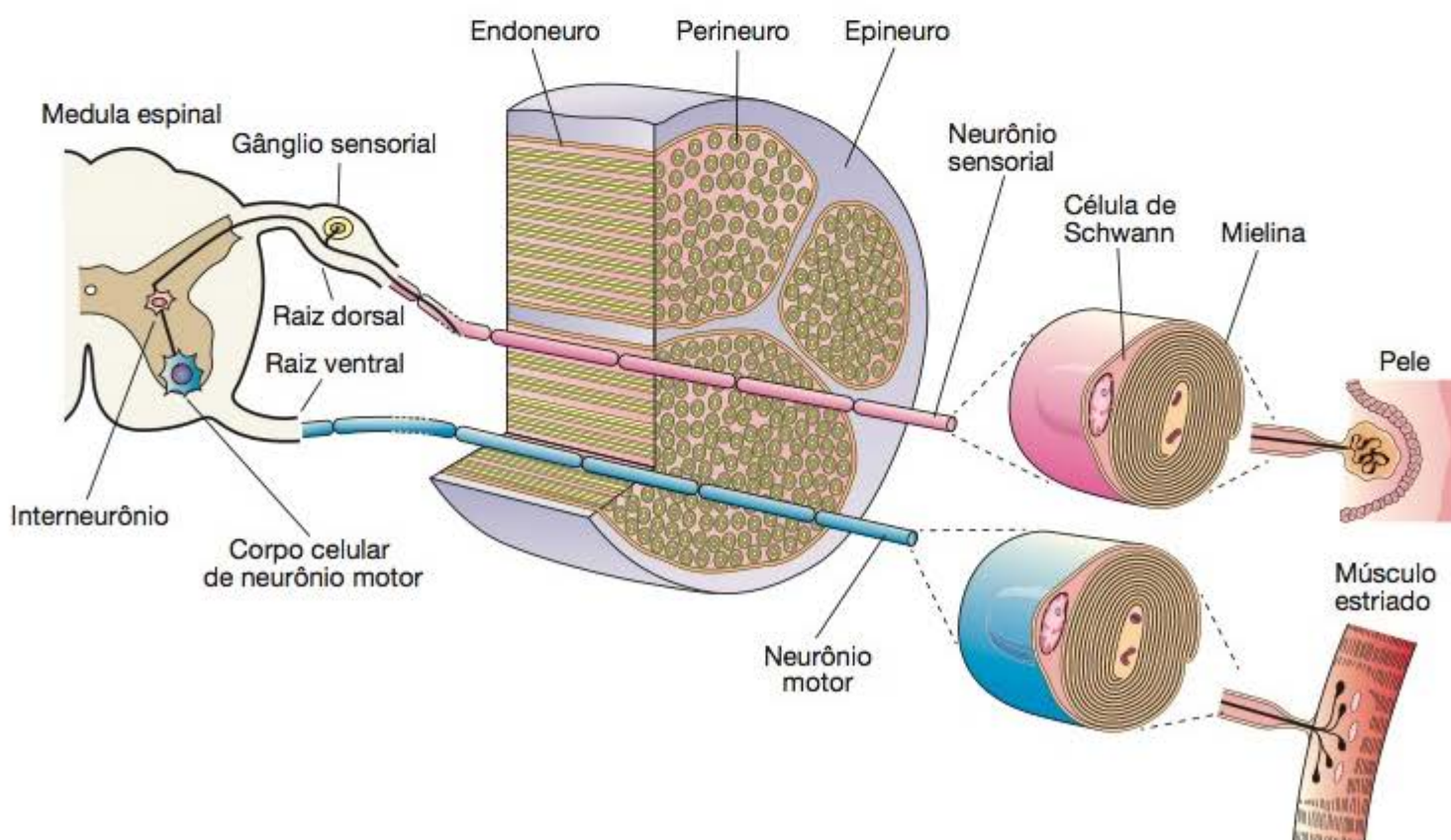



Figura 9.30 Representação esquemática de nervo misto e do arco reflexo mais simples. No exemplo dado, a fibra sensorial parte da pele e, por meio de um interneurônio, ativa um neurônio motor cujo axônio inerva um músculo estriado (esquelético). Um exemplo da atividade desse arco reflexo é a retirada rápida da mão quando se toca um objeto muito quente. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham AW: *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

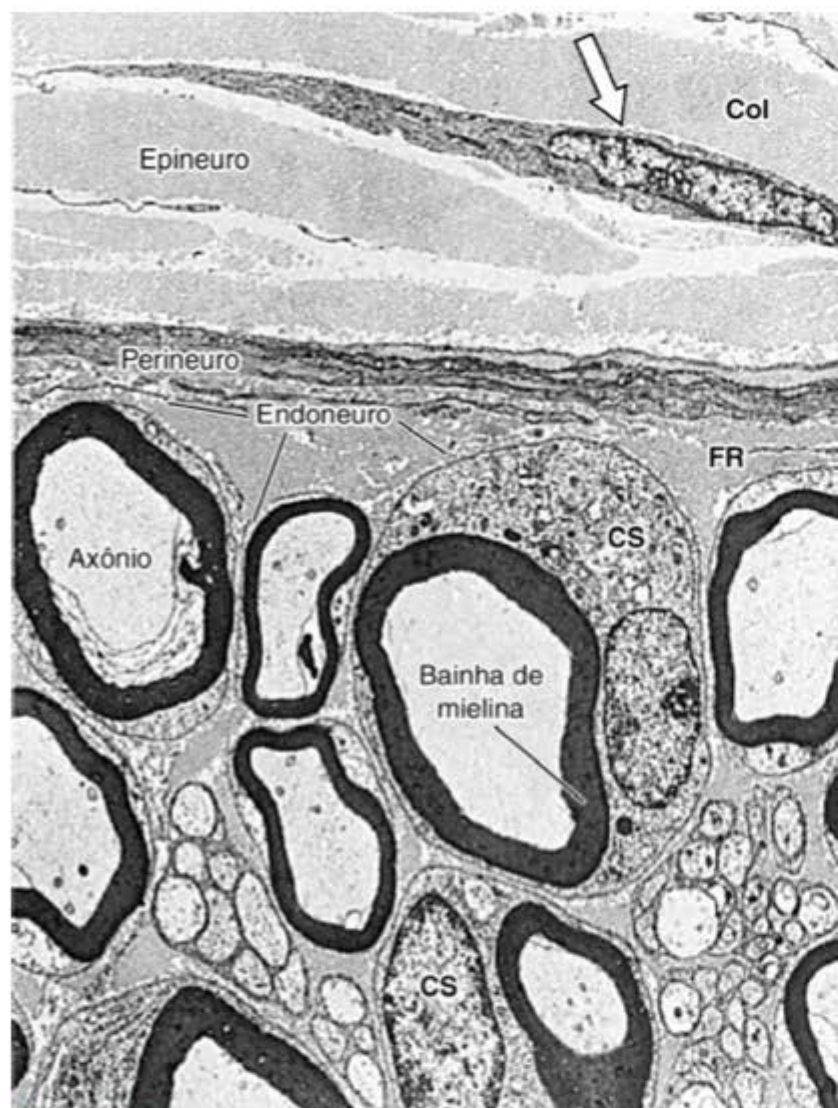



Figura 9.31 Micrografia eletrônica de corte transversal de nervo, que mostra o epineuro, o perineuro e o endoneuro. O epineuro é um tecido conjuntivo denso rico em fibras colágenas (Col) e em fibroblastos (*seta*). O perineuro é constituído por diversas camadas de células achatadas e unidas para formar uma barreira à penetração de macromoléculas no nervo. O endoneuro é formado principalmente por fibras reticulares (FR) sintetizadas pelas células de Schwann (CS). (1.200×.)

neurônio da cadeia, localizado em um gânglio do sistema autônomo ou no interior de um órgão. As fibras nervosas (axônios) que ligam o primeiro neurônio ao segundo são chamadas de **pré-ganglionares** e as que partem do segundo neurônio para os efetores são as **pós-ganglionares** (Figura 9.36). O mediador químico nas sinapses das células pré-ganglionares é a acetilcolina (fibras colinérgicas).

A camada medular da glândula adrenal é o único órgão cujas células efetoras recebem fibras pré-ganglionares, e não pós-ganglionares.

O sistema nervoso autônomo é formado por duas partes, distintas por sua anatomia e por suas funções: o **sistema simpático** e o **parassimpático** (Figura 9.36).

Os núcleos nervosos (grupos de células nervosas) do **simpático** se localizam nas porções torácica e lombar da medula espinal. Axônios desses neurônios (fibras pré-ganglionares) saem pelas raízes anteriores dos nervos espinais dessas regiões; por isso, o sistema simpático é chamado também de **divisão toracolombar do sistema nervoso autônomo**. Os gânglios do sistema simpático formam a cadeia vertebral e plexos situados próximo às vísceras (Figura 9.36). O mediador químico das fibras pós-ganglionares do simpático é a **norepinefrina** (fibras adrenérgicas). Norepinefrina e epinefrina são liberadas também pela camada medular da glândula adrenal em resposta a estímulos pré-ganglionares. A secreção da medular da adrenal tem efeito parecido com a estimulação do sistema simpático.

Os núcleos nervosos (grupos de neurônios) do **parassimpático** situam-se no encéfalo e na porção sacral da medula espinal. As fibras desses neurônios saem por quatro nervos cranianos (III, VII, IX e X) e pelo segundo, terceiro e quarto nervos espinais sacrais. O parassimpático é denominado também **divisão craniossacral do sistema autônomo**.

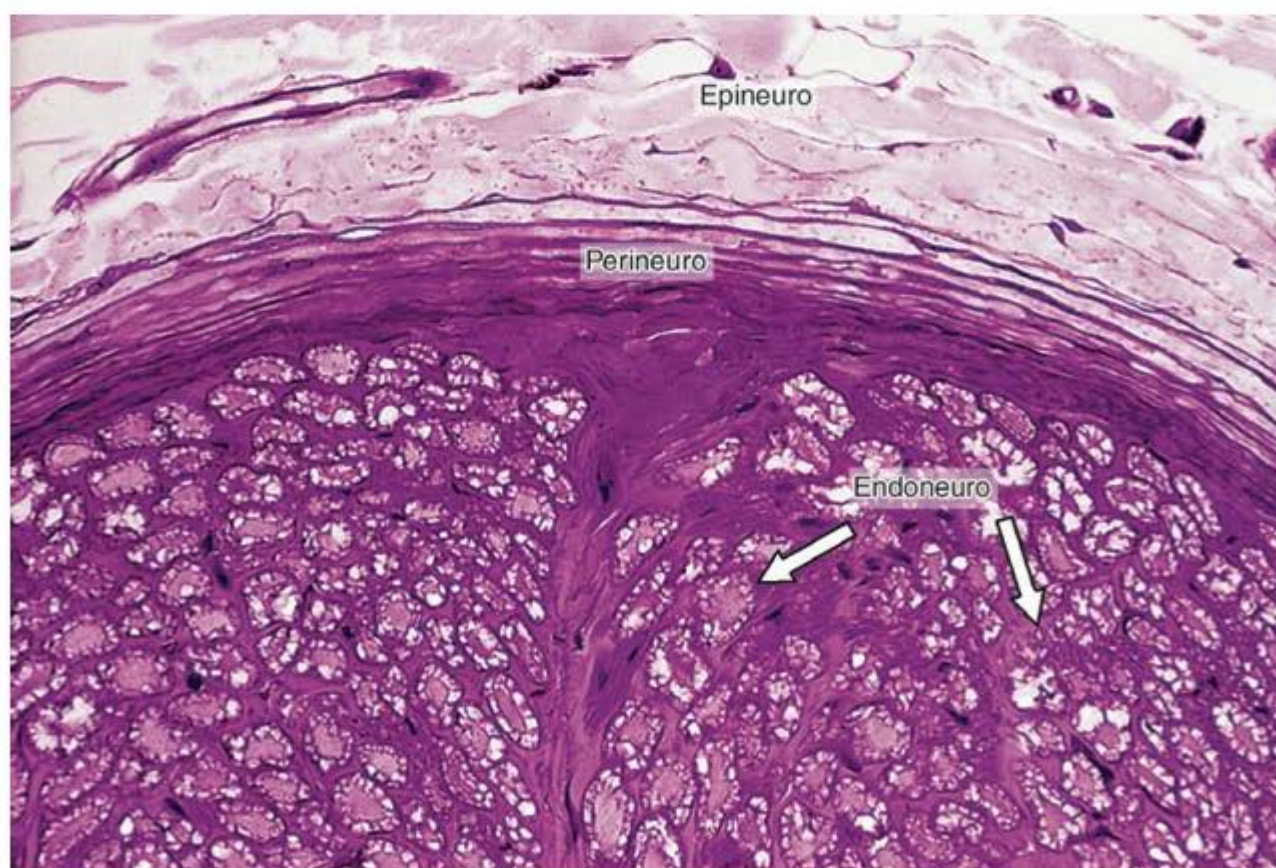



Figura 9.32 Corte transversal de um nervo, que mostra epineuro, perineuro e endoneuro. A bainha de mielina que envolve cada axônio foi parcialmente removida pelo processo histológico. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

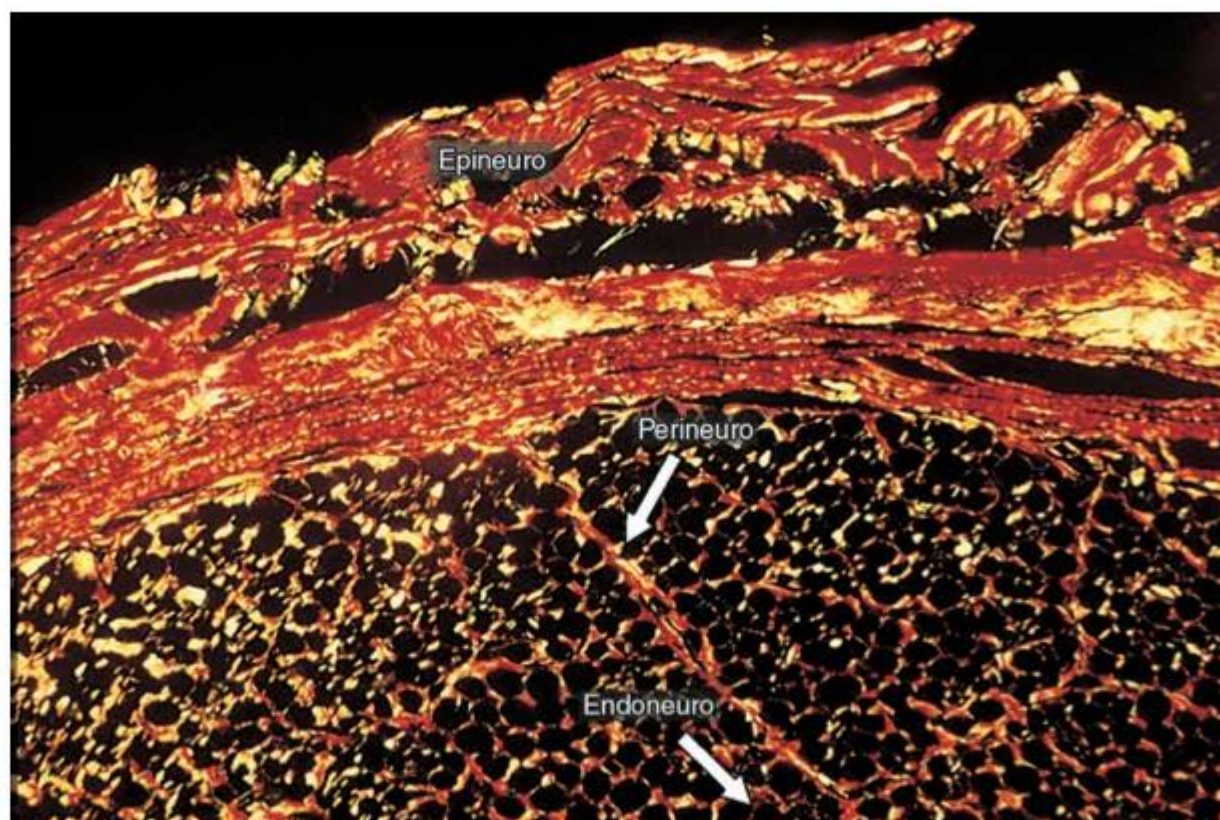



Figura 9.33 Corte transversal de um nervo de grosso diâmetro, corado para mostrar seu conteúdo em colágeno. (Coloração pelo picrosirius. Fotomicrografia com luz polarizada. Médio aumento.)

O segundo neurônio do parassimpático localiza-se em gânglios menores do que os do simpático e sempre perto dos órgãos efetores. Frequentemente, esses neurônios se localizam no interior dos órgãos, como, por exemplo, na parede do estômago e do intestino. Nesses casos, as fibras pré-ganglionares penetram os órgãos e aí vão entrar em sinapse com o segundo neurônio da cadeia (Figura 9.36).

O mediador químico liberado pelas terminações nervosas pré- e pós-ganglionares do parassimpático é a **acetilcolina**. Essa substância é rapidamente destruída pela **acetilcolinesterase**, sendo esta uma das razões pelas quais os estímulos parassimpáticos são de ação mais breve e mais localizada do que os estímulos do simpático.

A maioria dos órgãos inervados pelo sistema nervoso autônomo recebe fibras do simpático e do parassimpático (Figura 9.36). Em geral, nos órgãos em que o simpático é estimulador, o parassimpático tem ação inibidora, e vice-versa. Por exemplo, a estimulação do simpático acelera o ritmo cardíaco, enquanto a estimulação das fibras parassimpáticas diminui esse ritmo.

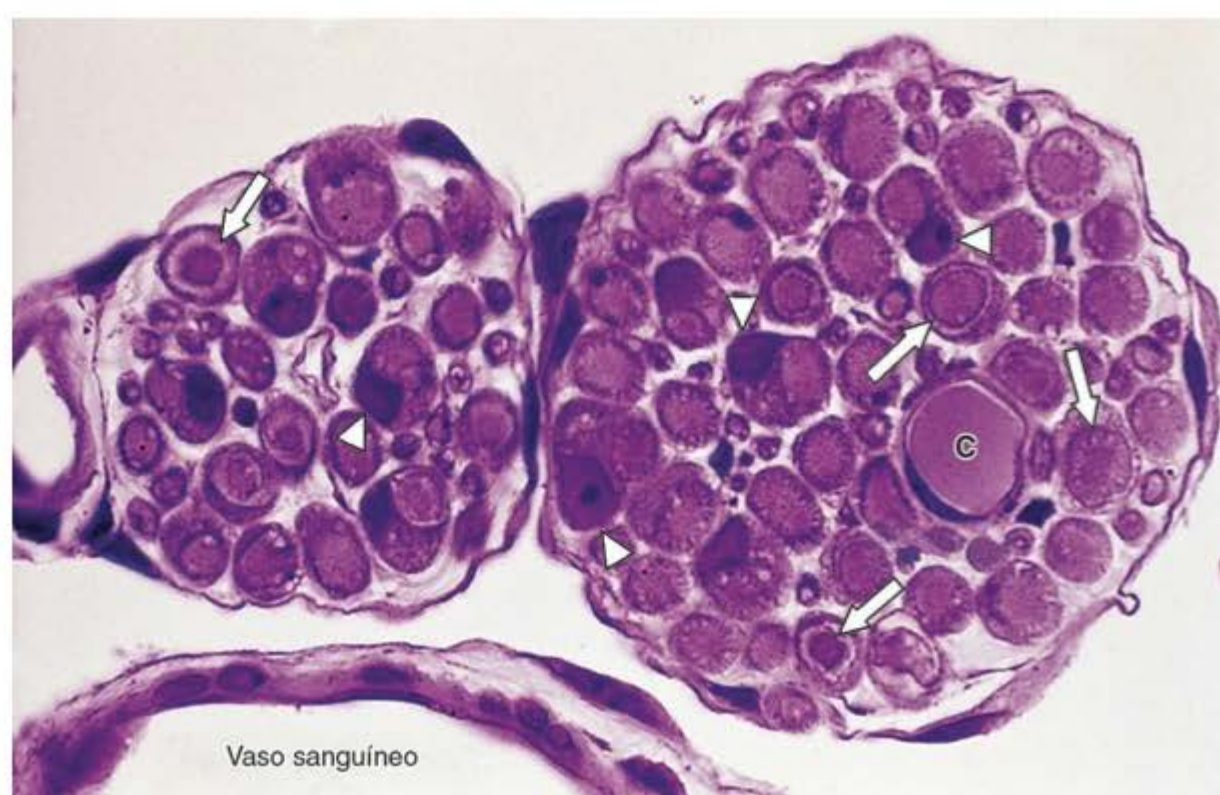



Figura 9.34 Corte transversal de dois nervos de pequeno diâmetro. Note o capilar (C), os núcleos das células de Schwann (*pontas de seta*) e os axônios (*setas*). (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

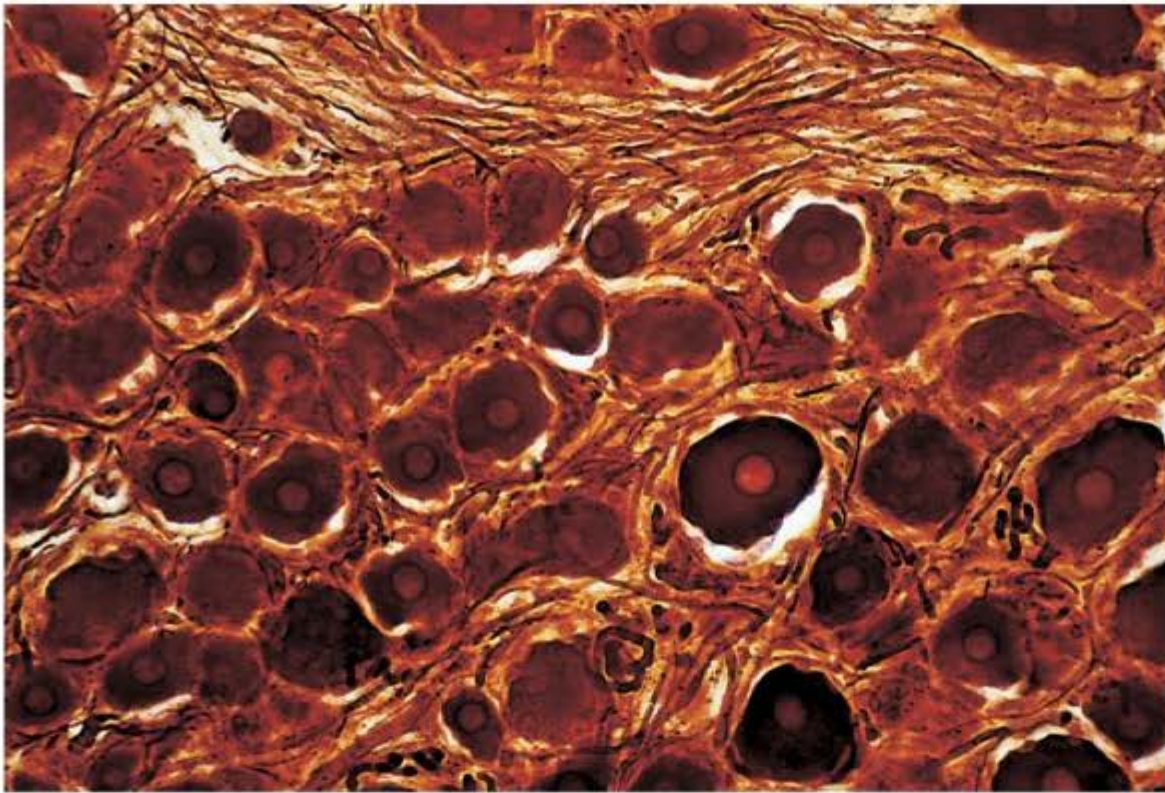



Figura 9.35 Gânglio sensorial constituído por neurônios pseudounipolares. (Técnica de impregnação pela prata. Médio aumento.)

Histologia aplicada

Degeneração e regeneração do tecido nervoso

Como os neurônios dos mamíferos geralmente não se dividem, a destruição de um neurônio representa uma perda permanente. Seus prolongamentos, no entanto, dentro de certos limites, podem regenerar-se devido à atividade sintética dos respectivos pericários. Por isso, os nervos se regeneram, embora com dificuldade.

Quando uma célula nervosa é destruída, as que a ela se ligam nada sofrem, exceto nos raros casos em que um neurônio recebe impulsos exclusivamente de outro. Neste caso, o neurônio que fica completamente privado de impulsos nervosos, pela destruição do outro, sofre a chamada degeneração transneuronal.

Ao contrário dos elementos nervosos, as células da glia do SNC, e as do sistema nervoso periférico (células de Schwann e células satélites dos gânglios), são dotadas de grande capacidade de proliferação. Os espaços deixados pelas células e fibras nervosas do sistema nervoso central destruído por acidente ou doença são preenchidos por células da neuróglia.

Em razão de sua distribuição por todo o corpo, as lesões dos nervos não são raras. Quando um nervo é seccionado, ocorrem alterações degenerativas, seguidas de uma fase de reparação.

Em um nervo lesionado deve-se distinguir a parte da fibra que, pela lesão, desligou-se do seu neurônio (parte distal) e a parte que continua unida ao neurônio (parte proximal). O segmento proximal, por manter contato com o pericário, que é o centro trófico, frequentemente é regenerado, enquanto o segmento distal degenera totalmente e acaba sendo reabsorvido.

A Figura 9.37 explica de modo esquemático as modificações que ocorrem nas fibras nervosas lesionadas e nos respectivos pericários.

O corpo celular cujo axônio sofre lesão mostra as seguintes alterações:

- Cromatólise, isto é, dissolução dos corpúsculos de Nissl e consequente diminuição da basofilia citoplasmática
- Aumento do volume do pericário
- Deslocamento do núcleo para a periferia do pericário.

Quanto à fibra nervosa, é preciso distinguir as alterações da parte que fica ligada ao pericário, seu centro trófico, da parte distal, desligada do pericário, que não tem como repor seus constituintes. Próximo ao ferimento, uma pequena extensão da fibra lesionada, porém ligada ao pericário (coto proximal), degenera, mas seu crescimento se inicia logo que os restos alterados são removidos por macrófagos.

No coto distal, tanto o axônio, agora separado de seu centro trófico (pericário), como a bainha de mielina degeneram totalmente, sendo fagocitados por macrófagos (Figura 9.37B). Enquanto se processam essas alterações, as células de Schwann proliferam, formando colunas celulares compactas. Essas colunas servirão de guia para os axônios que vão crescer durante a fase de regeneração.

O segmento proximal do axônio cresce e se ramifica, formando vários filamentos que progridem em direção às colunas de células de Schwann (Figura 9.37C). Todavia, somente as fibras que penetram essas colunas têm possibilidade de alcançar um órgão efetor (Figura 9.37D). Quando a parte distal do nervo é perdida, como ocorre na amputação de um membro, as fibras nervosas crescem a esmo, formando uma dilatação muito dolorosa na extremidade do nervo, chamada neuroma de amputação (Figura 9.37E).

A eficiência funcional da regeneração depende de as fibras ocuparem as colunas de células de Schwann destinadas aos locais corretos. Em um nervo misto, por exemplo, se as fibras sensoriais regeneradas ocuparem colunas destinadas às placas motoras de um músculo estriado, a função do músculo não será restabelecida. A possibilidade de recuperação funcional é aumentada pelo fato de cada fibra em regeneração dar origem a vários prolongamentos e cada coluna receber prolongamentos de várias fibras.

Plasticidade neuronal

Ao contrário do que se supunha até pouco tempo, o sistema nervoso exibe certo grau de plasticidade mesmo no adulto. A plasticidade é muito grande durante o desenvolvimento embrionário, quando se forma um excesso de neurônios, e os que não estabelecem sinapses corretas com outros neurônios são eliminados. Diversos estudos realizados em mamíferos adultos mostraram que, após uma lesão do SNC, os circuitos neuronais se reorganizam, graças ao crescimento dos prolongamentos dos neurônios, que formam novas sinapses para substituir as perdidas pela lesão. Assim, estabelecem-se novas comunicações que, dentro de certos limites, podem restabelecer as atividades funcionais dos circuitos perdidos. Essa propriedade do tecido nervoso é denominada plasticidade neuronal. O processo regenerativo é controlado por diversos fatores de crescimento produzidos por neurônios, células da glia e por células-alvo da atividade dos neurônios. Esses fatores de crescimento constituem uma família de moléculas chamadas neurotrofinas.

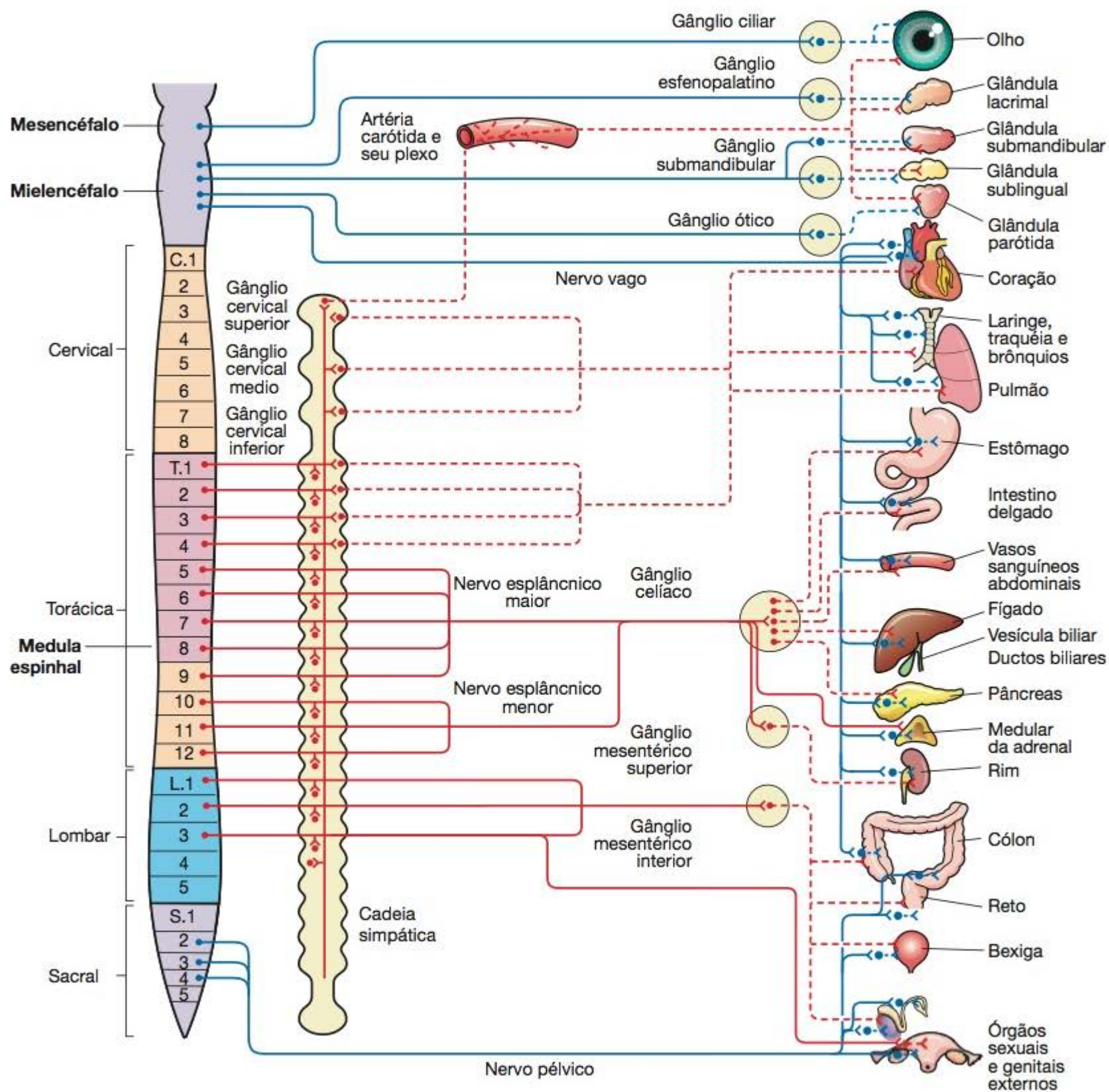



Figura 9.36 Esquema geral das vias eferentes do sistema nervoso autônomo. As fibras nervosas pré-ganglionares estão representadas por *linhas cheias* e as pós-ganglionares, por *linhas interrompidas*. As *linhas azuis* são as fibras parassimpáticas, e as *vermelhas* são as fibras simpáticas. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Youmans W: *Fundamentals of Human Physiology*, 2nd ed. Year Book, 1962.)

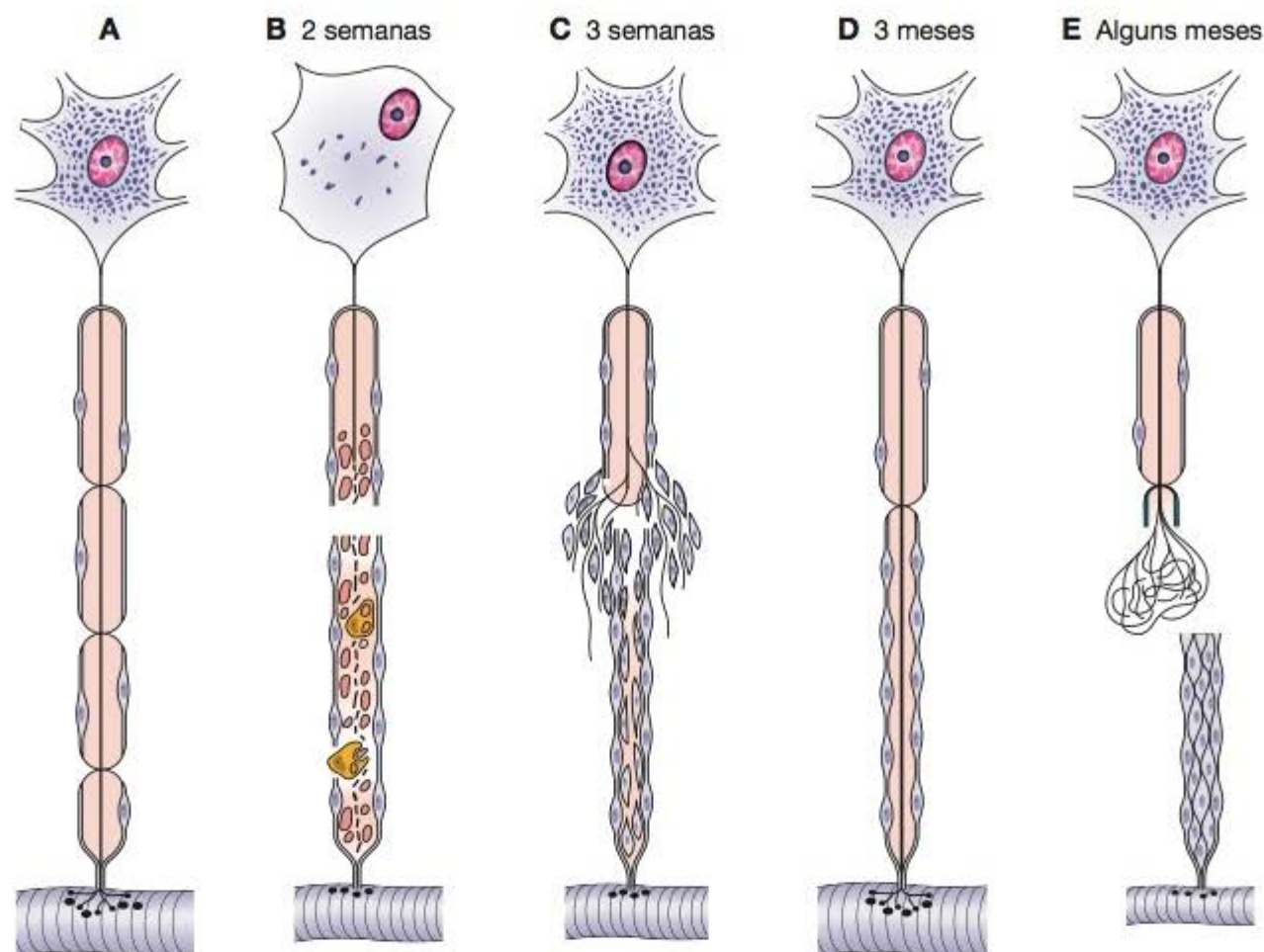



Figura 9.37 Modificações que podem ocorrer quando a fibra nervosa é seccionada. **A.** Fibra nervosa motora normal. Note a posição do núcleo do neurônio e a distribuição da substância de Nissl. **B.** Quando a fibra sofre lesão, o núcleo do neurônio desloca-se para a periferia e diminui a quantidade da substância de Nissl (cromatólise). A parte distal da fibra nervosa degenera, havendo fragmentação da mielina, que é fagocitada por macrófagos. **C.** Devido à falta de uso, a fibra muscular estriada atrofia. A proliferação das células de Schwann deu origem a um cilindro, que é penetrado pelos axônios em crescimento. Estes crescem a uma velocidade de 0,5 a 3 mm por dia. **D.** No exemplo dado, a regeneração foi bem-sucedida, e a fibra muscular voltou ao seu diâmetro normal. **E.** Quando o axônio não encontra um cilindro de células de Schwann, seu crescimento é desordenado, formando muitas vezes os "neuromas de amputação". (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Willis AT: *The Principles of Pathology and Bacteriology,* 3rd ed. Butterworth, 1972.)

▸ Bibliografia

Bothwell M: Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu Rev Neurosci* 1995;**18**:223.

Clark DL *et al.*: Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 2000;**288**:1660.

Compagnone NA, Mellon SH: Neurosteroids biosynthesis and function of this novel neuromodulators. *Front Neuroendocrinol* 2000;**21**:1.

Eide FF *et al.*: Neurotrophins and their receptors – Current concepts and implications for neurological diseases. *Neurol* 1993;**121**:817.

Gage FH: Mammalian neurol stem cell. *Science* 2000;**287**:1433.

Giulian D, Carpuz M: Neuroglial secretion products and their impact on the nervous system. *Adv Neurology* 1993;**59**:315.

Halpain S: Actin and the agile spine: how and why do dendritic spines dance? *Trends Neurosci* 2000;**23**(4):14.

Häuser M *et al.*: Diversity and dynamics of dendritic signaling. *Science* 2000;**290**:739.

Heuser JE, Reese TS: Structural changes after transmitter release at the frog neuromuscular junction. *J Cell Biol* 1981;**88**:564.

Kahn MA, de Vellis J: Growth factors in the CNS and their effects on oligodendroglia. *Prog Brain Res* 1995;**105**:145.

Kempermann G, Gage FH: New nerve cells for adult brain. *Sci Am* 1999;**280**;38.

Kennedy MB: Signal-processing machines at the postsynaptic density. *Science* 2000;**290**:750.

Keynes RD: Ion channels in the nerve-cell membrane. *Sci Am* (March) 1979;**240**:126.

Lancaster Jr IC: Nitric oxide in cells. *Am Sci* 1992;**80**:248.

Lent R: *Cem Bilhões de Neurônios. Conceitos Fundamentais de Neurociência.* Atheneu, 2001.

Momma S *et al.*: Get to know your stem cells. *Curr Opin Neurobiol* 2000;**10**:45.

Morell P, Norton WT: Myelin. *Sci Am* (May) 1980;**242**:88.

Murphy S (editor): *Astrocytes: Pharmacology and Function.* Academic Press, 1993.

Reichardt LF, Kelly RB: A molecular description of nerve terminal function. *Annu Rev Biochem* 1983;**52**:71.

Saffell JL *et al.*: Axonal growth mediated by cell adhesion molecules requires activation of fibroblast growth factor receptors. *Biochem Soc Trans* 1995;**23**:469.

Schwartz JH: Axonal transport: Components, mechanisms, and specificity. *Annu Rev Neurosci* 1979;**2**:467.

Sears TA (editor): *Neuronal-Glial Cell Interrelationships.* Springer-Verlag, 1982.

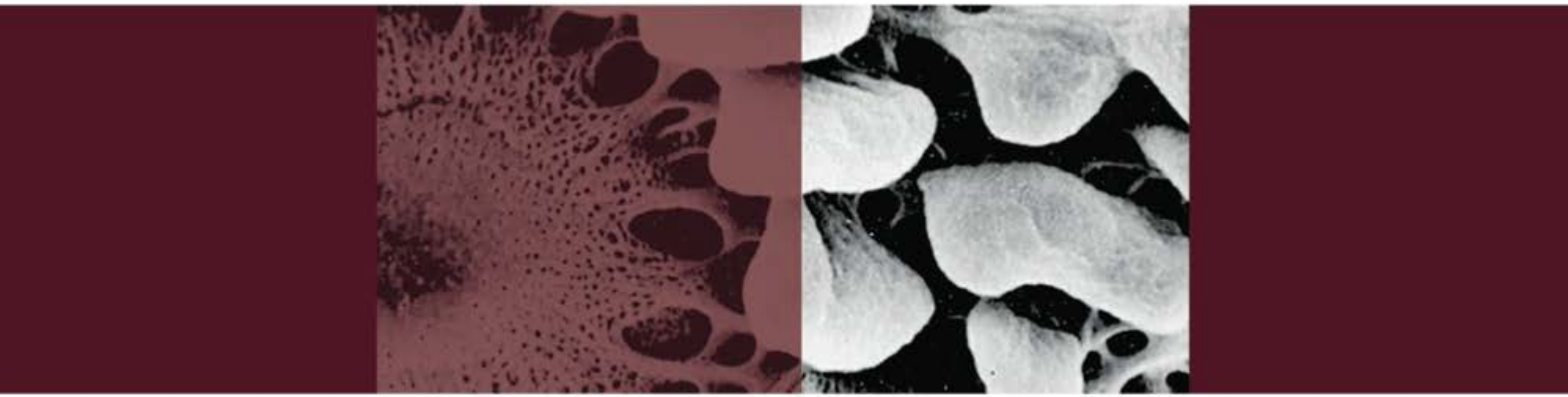
Shepherd GM: Microcircuits in the nervous system. *Sci Am* (Feb) 1978;**238**:93.

Stevens CF: The Neuron. *Sci Am* (March) 1979;**241**:55.

Thoenen H: Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995; **270**:593.

Tsutsui K *et al.*: Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons. *Neurosci Res* 2000:**36**;261.

Waxman SG: The neuron as a dynamic electrogenic machine: modulation of sodium-channel expression as a basis for functional plasticity in neurons. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci* 2000;**355**:199.

Zigova T, Sanberg PR: Neural stem cell for brain repair. *Sci & Med* 1999;**6**:18.

10 Tecido Muscular

▶ Introdução

O tecido muscular é constituído por células alongadas, que contêm grande quantidade de filamentos citoplasmáticos de proteínas contráteis, as quais, por sua vez, geram as forças necessárias para a contração desse tecido, utilizando a energia contida nas moléculas de ATP.

As células musculares têm origem mesodérmica, e sua diferenciação ocorre pela síntese de proteínas filamentosas, concomitantemente ao alongamento das células. De acordo com suas características morfológicas e funcionais, distinguem-se três tipos de tecido muscular (Figura 10.1): o músculo estriado esquelético, o músculo estriado cardíaco e o músculo liso. O **músculo estriado esquelético** é formado por feixes de células cilíndricas muito longas e multinucleadas, que apresentam estriações transversais. Essas células, ou fibras, têm contração rápida e vigorosa e estão sujeitas ao controle voluntário. O **músculo estriado cardíaco**, cujas células também apresentam estrias transversais, é formado por células alongadas e ramificadas, que se unem por meio dos **discos intercalares**, estruturas encontradas exclusivamente no músculo cardíaco. A contração das células musculares cardíacas é involuntária, vigorosa e rítmica. O **músculo liso** é formado por aglomerados de células fusiformes que não têm estrias transversais. No músculo liso, o processo de contração é lento e não está sujeito ao controle voluntário.

Determinados componentes das células musculares receberam nomes especiais. A membrana celular é chamada de **sarcolema**; o citosol, de **sarcoplasma**, e o retículo endoplasmático liso, de **retículo sarcoplasmático**.

▶ Músculo esquelético

O tecido muscular esquelético é formado por feixes de células muito longas (até 30 cm), cilíndricas, multinucleadas e que contêm muitos filamentos, as **miofibrilas**. O diâmetro das **fibras musculares estriadas esqueléticas** varia de 10 a 100 μm. Essas fibras se originam no embrião pela fusão de células alongadas, os **mioblastos**. Nas fibras musculares esqueléticas os numerosos núcleos se localizam na periferia das fibras, nas proximidades do sarcolema. Essa localização nuclear característica ajuda a distinguir o músculo esquelético do músculo cardíaco, ambos com estriações transversais, uma vez que, no músculo cardíaco, os núcleos são centrais.

> **Histologia aplicada**
>
> As variações no diâmetro das fibras musculares esqueléticas dependem de vários fatores, como: músculo considerado, idade, sexo, estado de nutrição e treinamento físico. Sabe-se que o exercício aumenta a musculatura e diminui a quantidade de tecido adiposo. O aumento da musculatura por meio do exercício se deve à formação de novas miofibrilas, com aumento do diâmetro das fibras musculares. Esse processo, caracterizado pelo aumento de volume das células, chama-se hipertrofia, enquanto o crescimento decorrente da proliferação das células chama-se hiperplasia. A hiperplasia é comum em outros tecidos, mas não nos músculos esquelético e cardíaco. Em contrapartida, o músculo liso é dotado da capacidade de multiplicação celular, podendo aumentar de volume por hiperplasia.

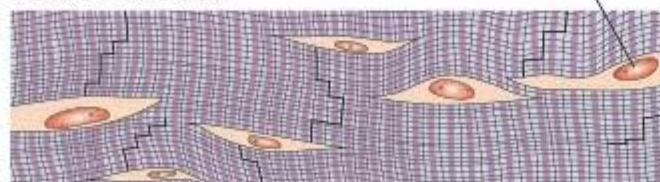
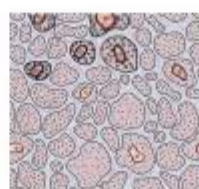
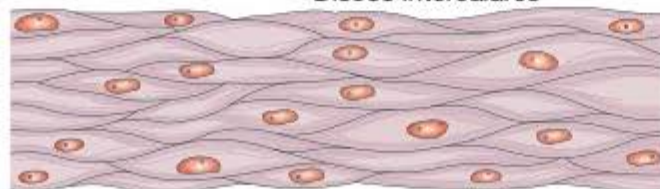



Figura 10.1 Estrutura dos três tipos de tecido muscular. *À esquerda*, o aspecto desses tecidos vistos em cortes longitudinais e, *à direita*, em cortes transversais. O músculo esquelético é constituído por fibras com grande diâmetro, alongadas e multinucleadas (núcleos na periferia da fibra). O músculo cardíaco é constituído por células ramificadas e unidas pelos discos intercalares. Cada célula tem apenas um ou dois núcleos, localizados no centro da célula. O tecido muscular liso é um agregado de células fusiformes, com um ou dois núcleos, situados na parte mais grossa da célula.

▪ Organização do músculo esquelético

Em um músculo, como o bíceps ou o deltoide, por exemplo, as fibras musculares estão organizadas em grupos de feixes, sendo o conjunto de feixes envolvidos por uma camada de tecido conjuntivo chamada **epimísio** (Figuras 10.2 e 10.3), que recobre o músculo inteiro. Do epimísio partem finos septos de tecido conjuntivo que se dirigem para o interior do músculo, separando os feixes. Esses septos constituem o **perimísio**. Assim, o perimísio envolve os feixes de fibras. Cada fibra muscular, individualmente, é envolvida pelo **endomísio** (Figuras 10.2 a 10.4), que é formado pela lâmina basal da fibra muscular, associada a fibras reticulares. O endomísio apresenta escassa população celular constituída por algumas células do conjuntivo, principalmente fibroblastos.

O tecido conjuntivo mantém as fibras musculares unidas, possibilitando que a força de contração gerada por cada fibra individualmente atue sobre o músculo inteiro. Este papel do conjuntivo tem grande significado funcional porque na maioria das vezes as fibras não se estendem de uma extremidade do músculo até a outra. Além disso, a força da contração do músculo pode ser regulada pela variação do número de fibras estimuladas pelos nervos.

É ainda por meio do tecido conjuntivo que a força de contração do músculo se transmite a outras estruturas, como tendões e ossos.

Os vasos sanguíneos penetram o músculo através dos septos de tecido conjuntivo e formam extensa rede de capilares que correm entre as fibras musculares (Figura 10.5). O tecido conjuntivo do músculo contém, ainda, vasos linfáticos e nervos.

Alguns músculos se afilam nas extremidades, observando-se uma transição gradual de músculo para tendão. Nessa região de transição, as fibras de colágeno do tendão (Figura 10.7) inserem-se em dobras complexas do sarcolema.

▪ Organização das fibras musculares esqueléticas

Quando observadas ao microscópio óptico, as fibras musculares esqueléticas mostram estriações transversais, pela alternância de faixas claras e escuras (Figuras 10.6 a 10.9). Ao microscópio de polarização, a faixa escura é anisotrópica e, por isso, recebe o nome de **banda A**, enquanto a faixa clara, ou **banda I**, é isotrópica. No centro de cada banda I nota-se uma linha transversal escura – a **linha Z**.

A estriação da miofibrila se deve à repetição de unidades iguais, chamadas **sarcômeros**. Cada sarcômero, que mede cerca de 2,5 μm, é formado pela parte da miofibrila que fica entre duas linhas Z sucessivas e contém uma banda A separando duas semibandas I (Figuras 10.10 e 10.11).

A banda A apresenta uma zona mais clara no seu centro, a banda H. A disposição dos sarcômeros coincide nas várias miofibrilas da fibra muscular, e as bandas formam um sistema de estriações transversais, paralelas, que é característico das fibras musculares estriadas.

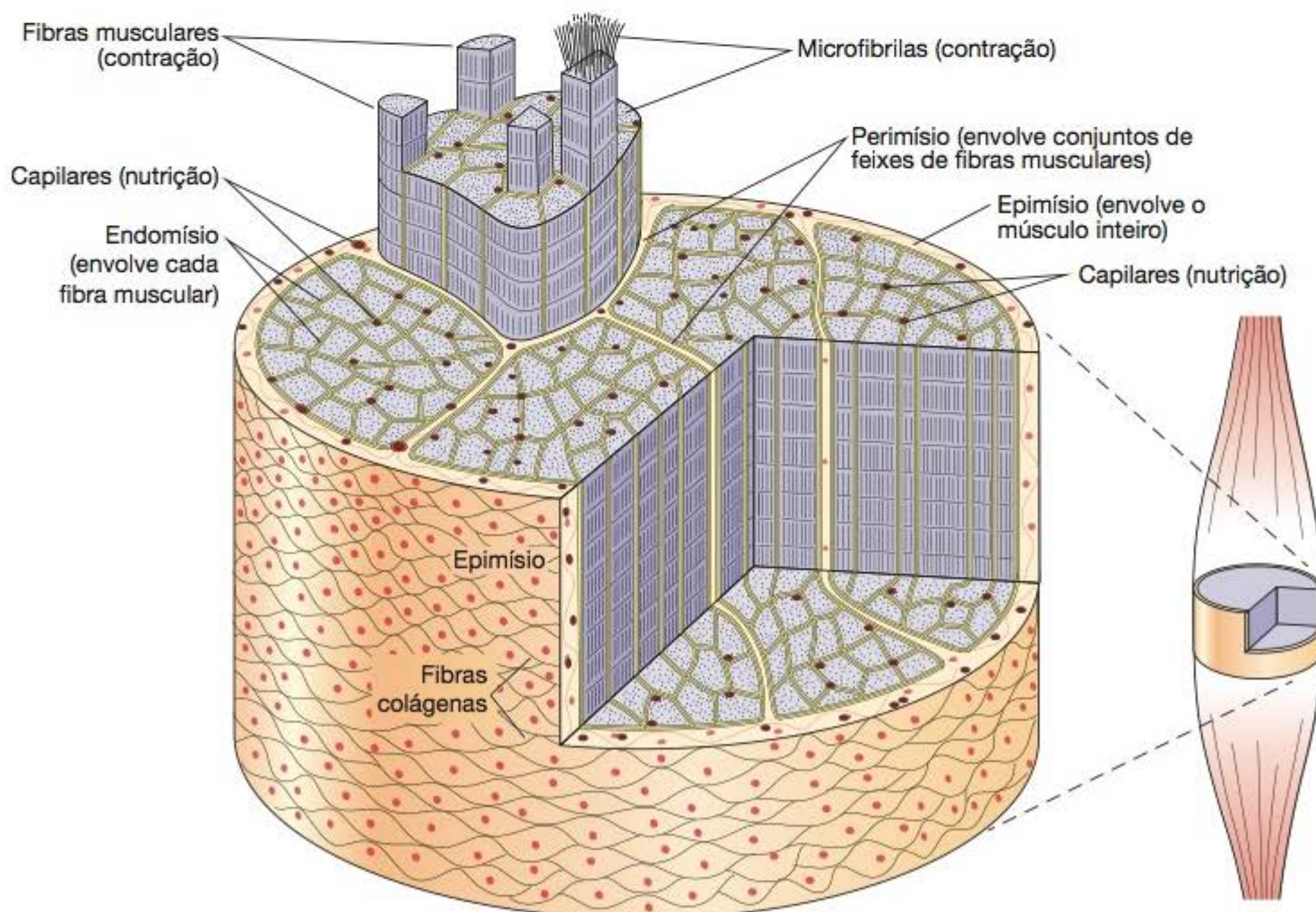



Figura 10.2 Este desenho esquemático ilustra a organização do músculo estriado esquelético. *À direita, abaixo*, o esboço de um músculo do qual foi retirado um segmento (*em tracejado*), representado na figura maior, *à esquerda*.

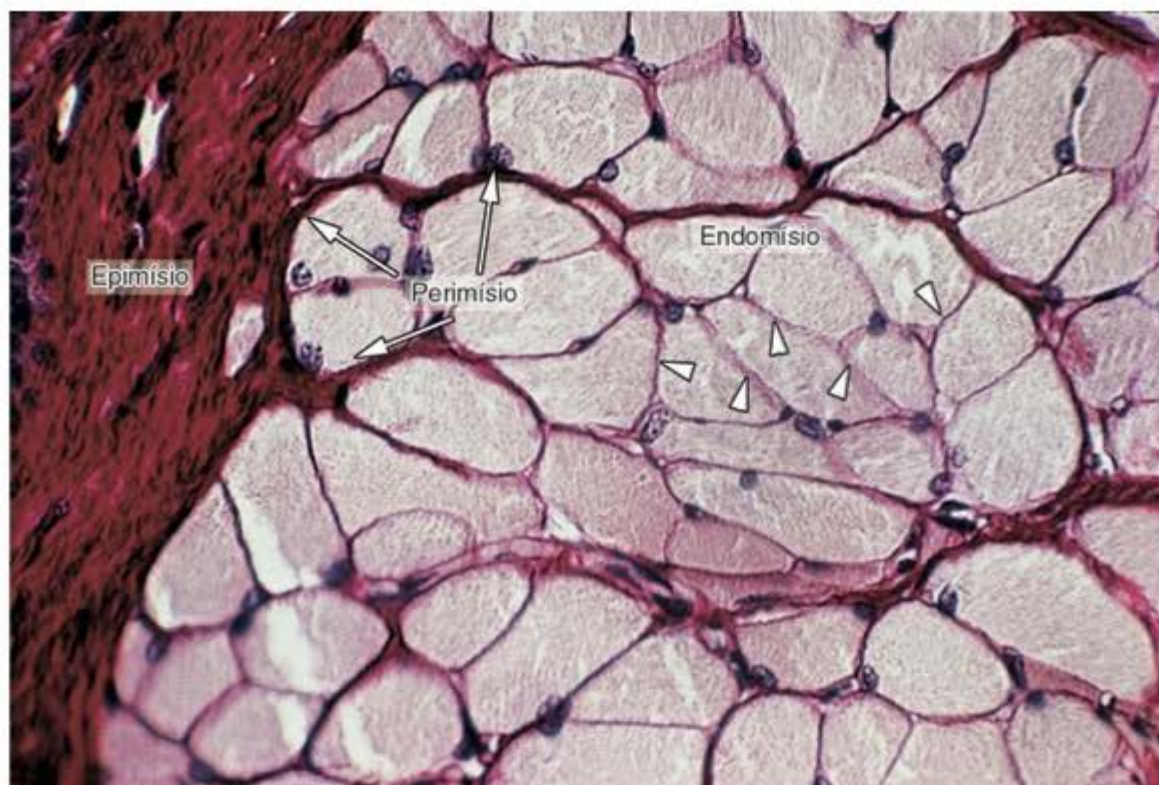



Figura 10.3 Corte transversal de músculo estriado esquelético, que mostra o epimísio, o perimísio (*setas*) e o endomísio (*pontas de seta*). (Coloração pelo picrosirius-hematoxilina. Grande aumento.)

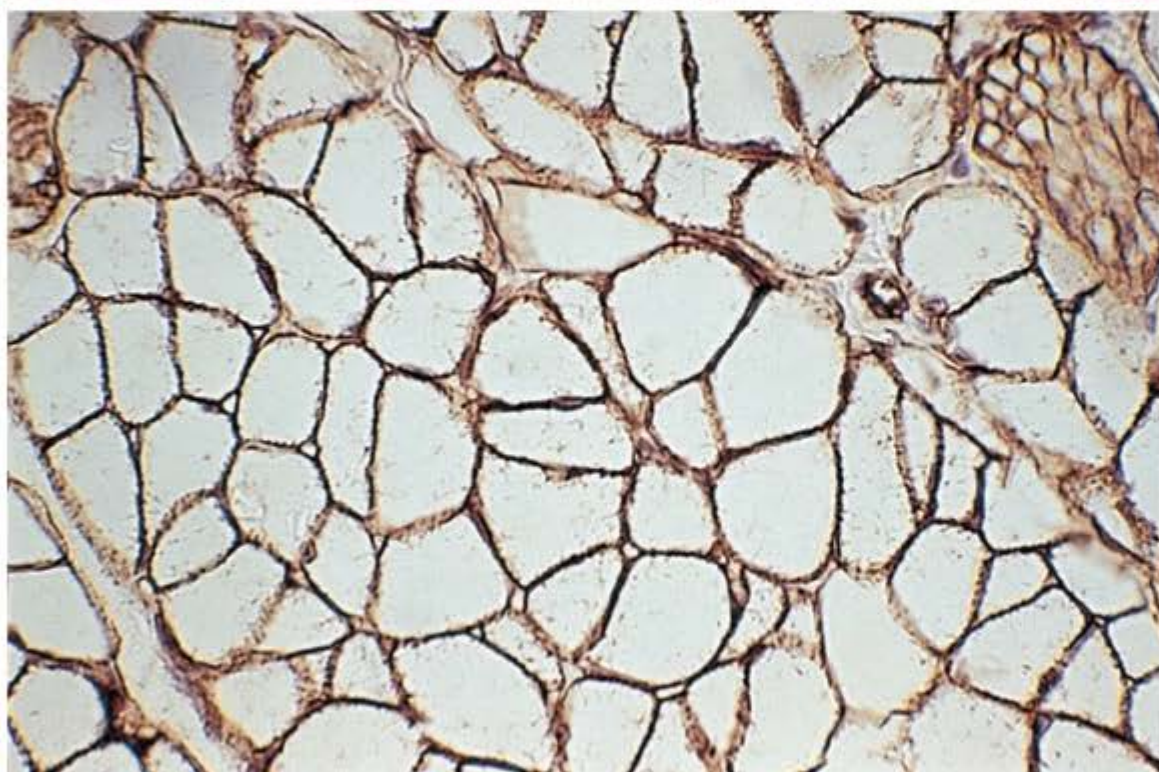



Figura 10.4 Corte transversal de músculo esquelético corado por imuno-histoquímica para demonstrar laminina, uma glicoproteína encontrada no endomísio. No *canto superior direito*, um pequeno nervo em corte oblíquo. Também existe laminina em volta das fibras nervosas. (Grande aumento.)

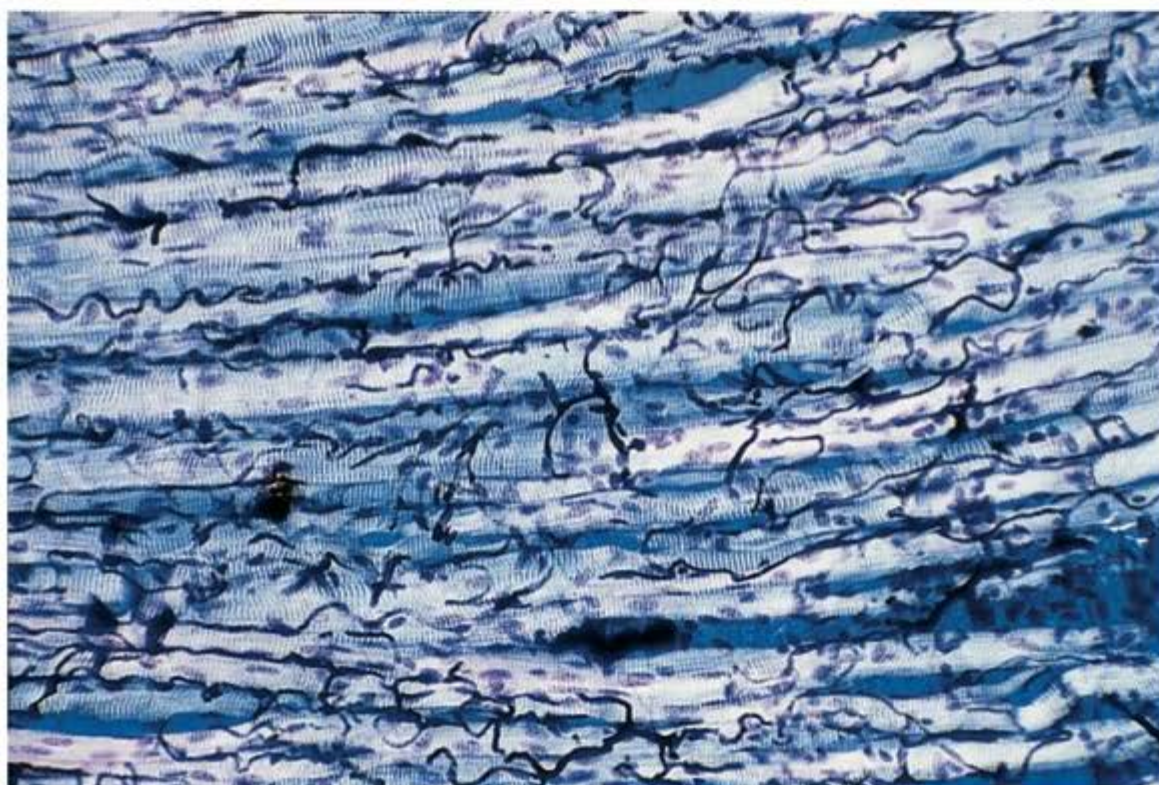



Figura 10.5 Corte longitudinal de músculo esquelético. Os vasos sanguíneos foram injetados com resina plástica antes do sacrifício do animal. Observe a extensa rede de capilares sanguíneos em volta das fibras musculares. (Corante de Giemsa. Fotomicrografia com luz polarizada. Pequeno aumento.)

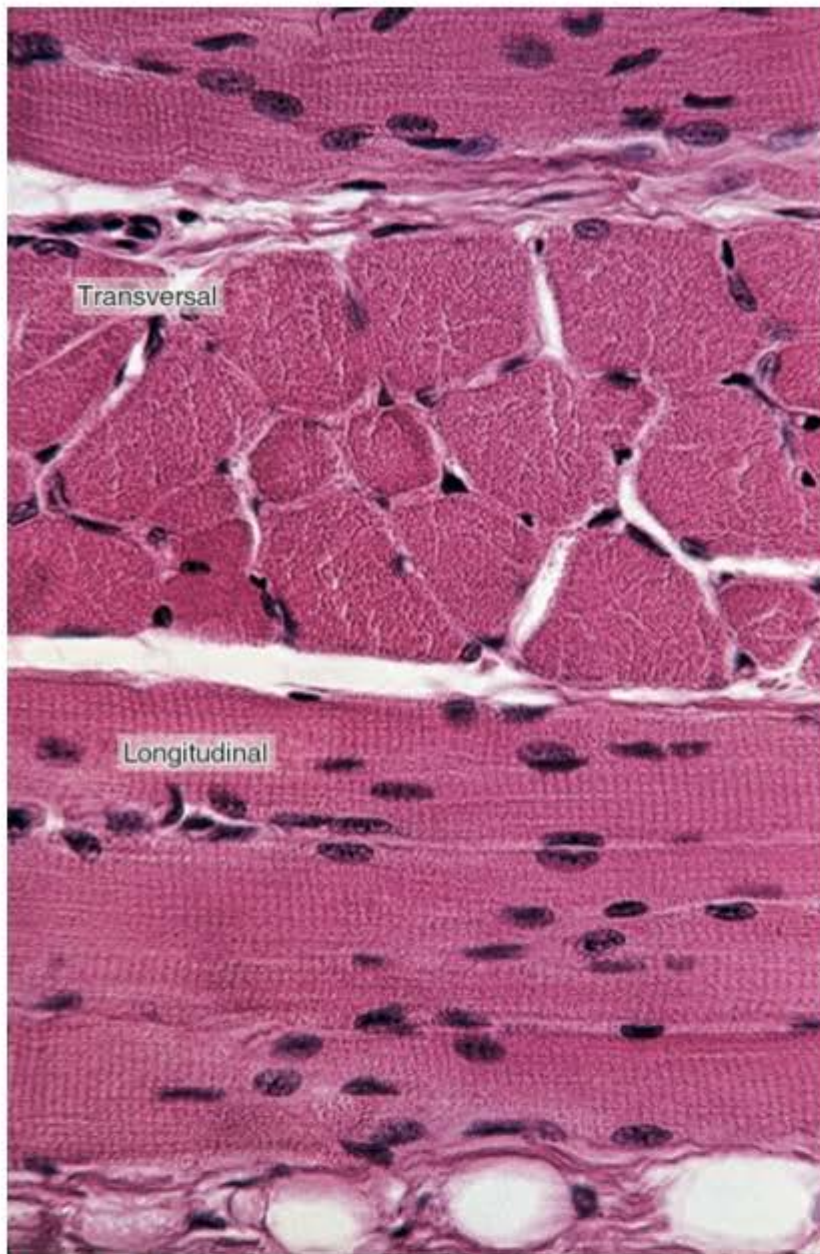



Figura 10.6 Músculo estriado esquelético em corte transversal (*acima*) e em corte longitudinal (*abaixo*). Os núcleos localizam-se na periferia da célula, o que se observa melhor no corte transversal. (Hematoxilina-eosina. Médio aumento.)

Cada fibra muscular contém muitos feixes cilíndricos de filamentos, as **miofibrilas**, que medem 1 a 2 μm de diâmetro, são paralelas ao eixo maior da fibra muscular e consistem no arranjo repetitivo de sarcômeros (Figuras 10.10 e 10.11).

O microscópio eletrônico revela a existência de filamentos finos de **actina** e filamentos grossos de **miosina** dispostos longitudinalmente nas miofibrilas e organizados em uma distribuição simétrica e paralela. Essa organização dos filamentos miofibrilares é mantida por diversas proteínas, como, por exemplo, filamentos intermediários de desmina, que ligam as miofibrilas umas às outras. O conjunto de miofibrilas (actina e miosina) é, por sua vez, preso à membrana plasmática da célula muscular por meio de diversas proteínas que têm afinidade pelos miofilamentos e por proteínas da membrana plasmática. Uma dessas proteínas, chamada **distrofina**, liga os filamentos de actina a proteínas do sarcolema.

Histologia aplicada

A distrofia muscular de Duchenne é uma miopatia hereditária, ligada ao cromossomo X, que causa lesões progressivas das fibras musculares e, frequentemente, leva à morte prematura. No músculo esquelético desses doentes, nota-se que a distrofina é inexistente ou então sua molécula é defeituosa.

Da linha Z, partem os filamentos finos (actina) que vão até a borda externa da banda H. Os filamentos grossos (miosina) ocupam a região central do sarcômero (Figura 10.11).

Como resultado dessa disposição, a banda I é formada somente por filamentos finos, a banda A é formada por fila-

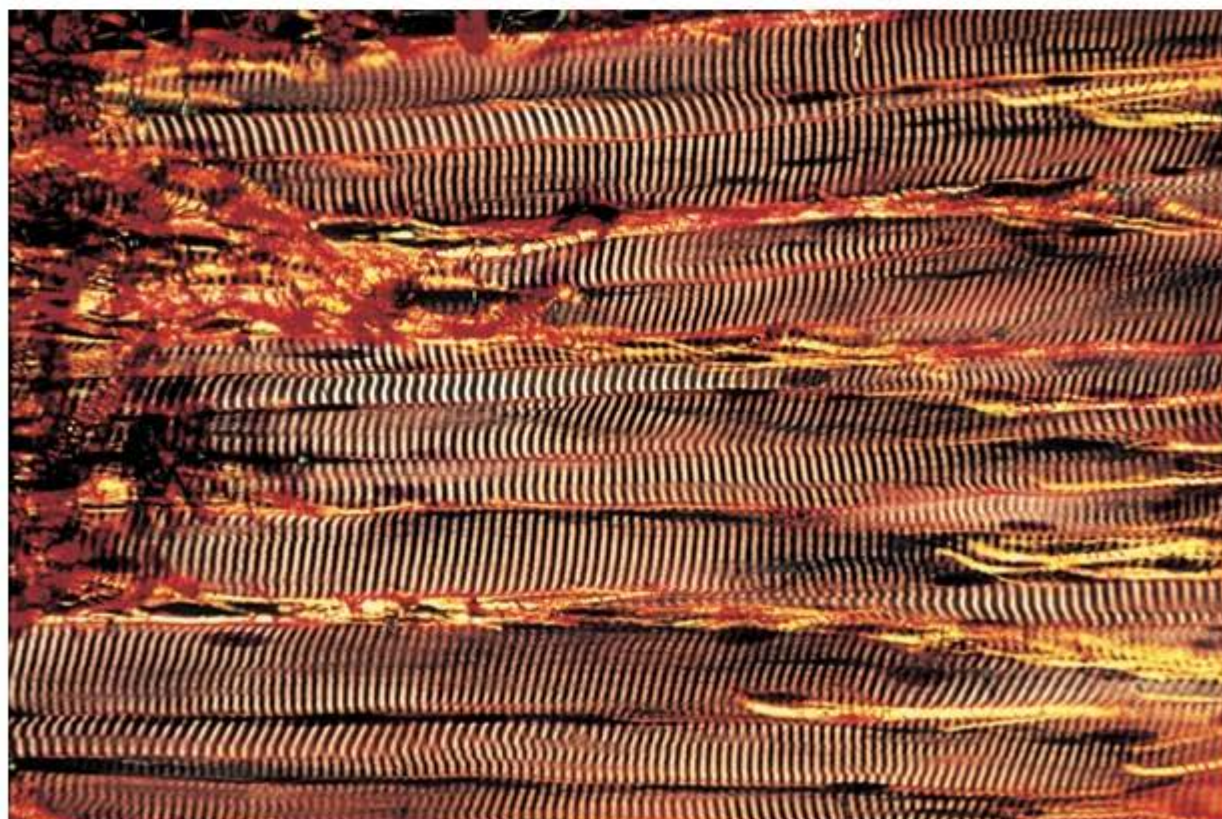



Figura 10.7 Músculo estriado esquelético em corte longitudinal. Na parte esquerda da fotomicrografia se podem observar fibras colágenas inserindo-se no músculo. (Coloração pelo picrosirius. Fotomicrografia com luz polarizada. Médio aumento.)

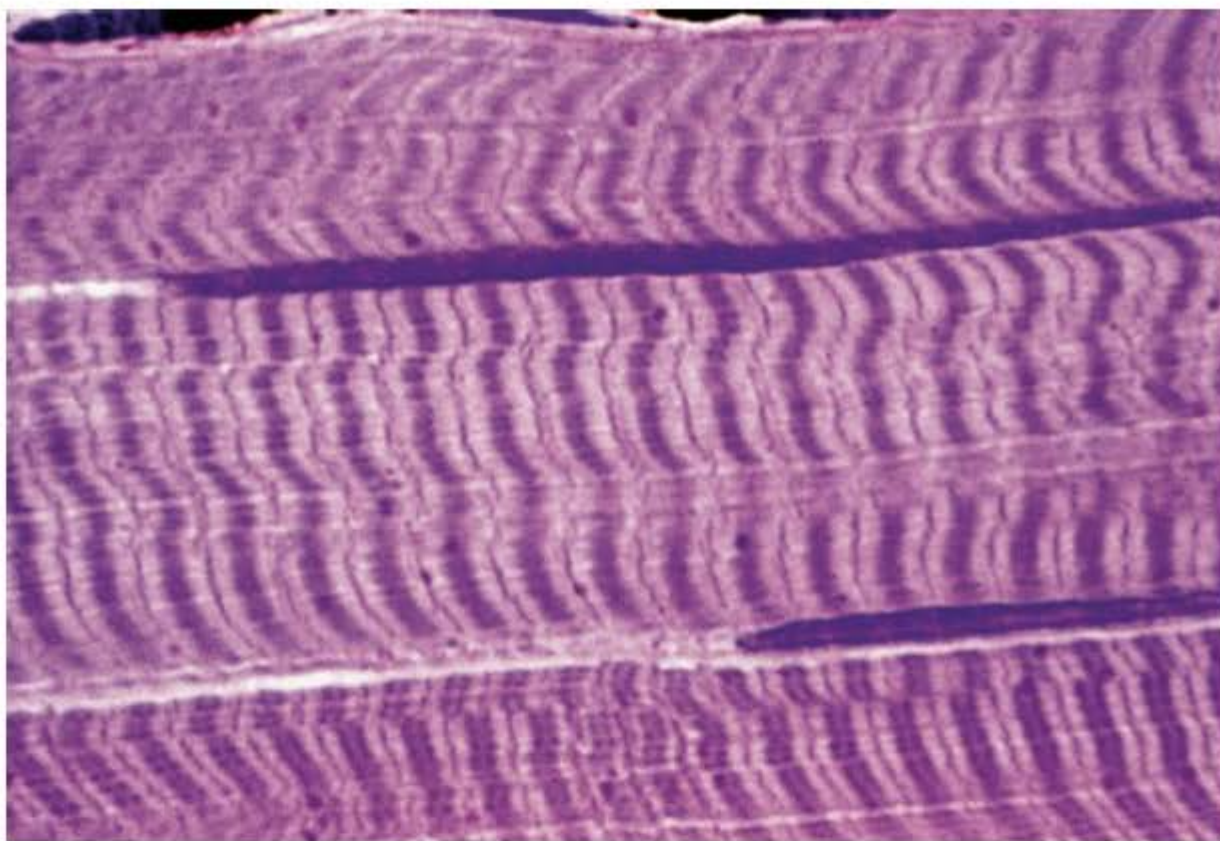



Figura 10.8 Corte longitudinal de fibras musculares esqueléticas. Note as bandas A, coradas em escuro, e as bandas I, claras e atravessadas por linhas Z, finas e escuras. (Corante de Giemsa. Grande aumento.)

mentos finos e grossos, e a banda H, somente por filamentos grossos.

Na região lateral da banda A, os filamentos finos e grossos se interdigitam. Um corte transversal nessa região lateral mostra uma disposição simétrica, tal que cada filamento grosso fica rodeado por seis filamentos finos, formando um hexágono (Figuras 10.11 e 10.12).

As miofibrilas do músculo estriado contêm quatro proteínas principais: **miosina**, **actina**, **tropomiosina** e **troponina**. Os filamentos grossos são formados de miosina e as outras três proteínas são encontradas nos filamentos finos. A miosina e a actina, juntas, representam 55% do total das proteínas do músculo estriado.

A **actina** apresenta-se sob a forma de polímeros longos (actina F) formados por duas cadeias de monômeros globulares (actina G) torcidas uma sobre a outra, em hélice dupla (Figuras 10.11 e 10.13). Cada monômero de actina (actina G) tem 5,6 nm de diâmetro. As moléculas de actina G são assimétricas (um lado é diferente do outro). Quando esses monômeros se polimerizam para formar a actina F, a

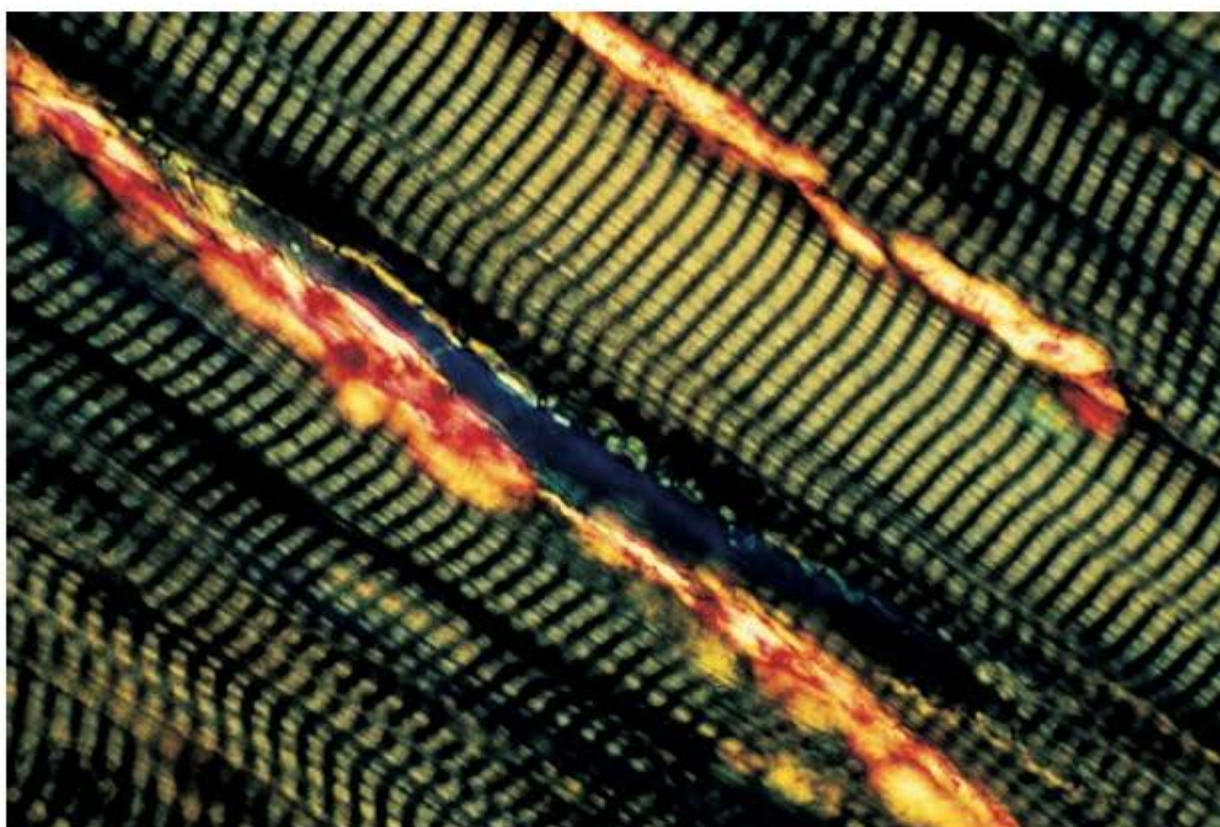



Figura 10.9 Músculo esquelético em corte longitudinal, com as estriações transversais bem visíveis. Existe pequena quantidade de fibras colágenas, que aparecem amarelas. (Picrosirius. Fotomicrografia com luz polarizada. Grande aumento.)

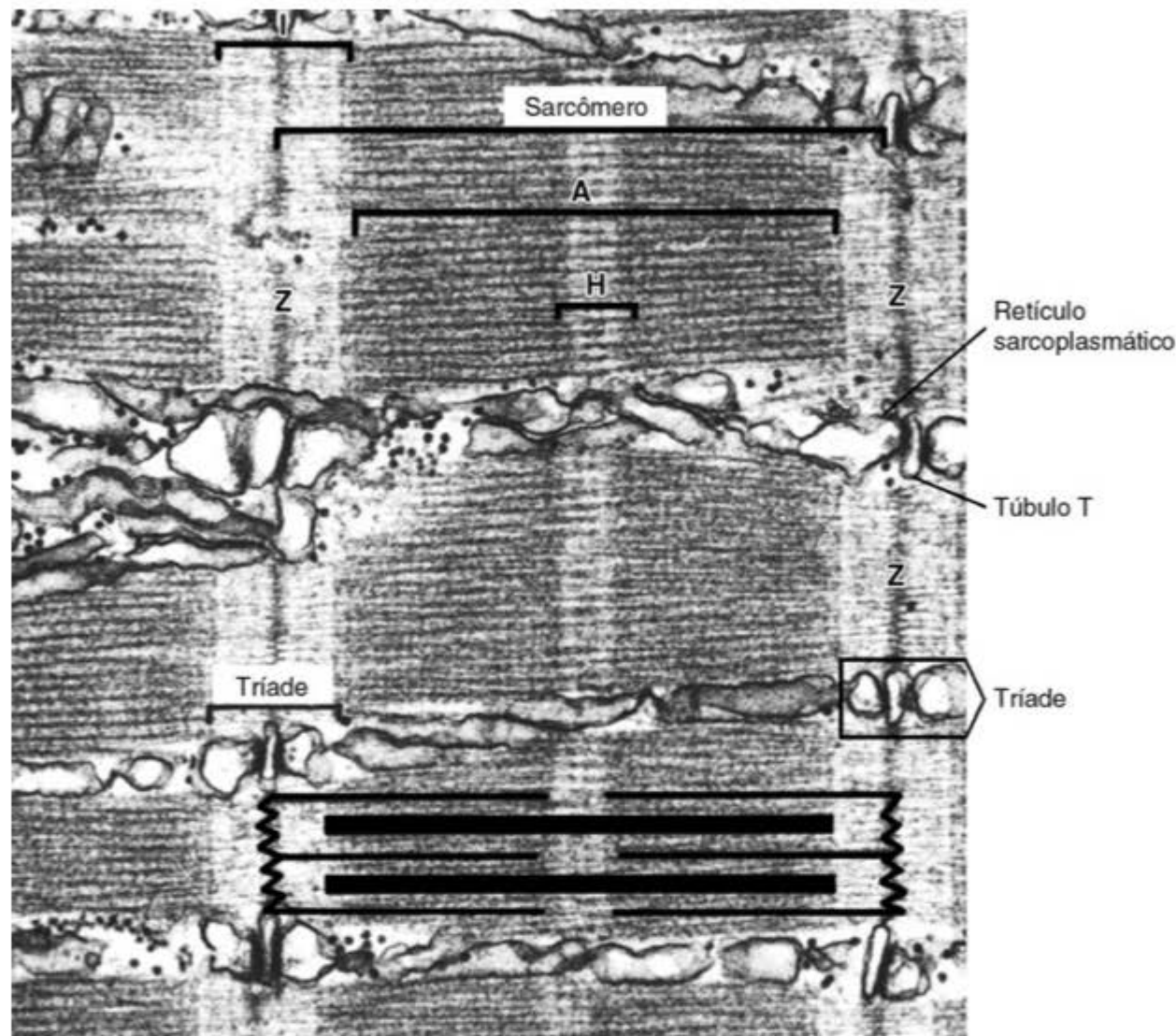



Figura 10.10 Elétron-micrografia de corte de músculo estriado de girino. Observe o sarcômero com as regiões A, I, Z e H. Na parte inferior do desenho está ilustrada a posição dos filamentos finos e grossos no sarcômero. Como mostra esta micrografia, nos anfíbios as tríades se localizam na altura das linhas Z de cada sarcômero. Nos mamíferos, porém, cada sarcômero se associa a duas tríades, uma em cada junção da banda A com a banda I (observe a Figura 10.16). (42.700×. Cortesia de K.R. Porter.)

frente de um monômero combina-se com a parte posterior do outro, produzindo um filamento que, como cada monômero de actina G, também é polarizado (Figura 10.13). Cada monômero globular de actina G tem uma região que interage com a miosina. Os filamentos de actina ancorados perpendicularmente em cada lado da linha Z exibem polaridades opostas, em cada lado dessa linha.

A **tropomiosina** é uma molécula longa e fina, com cerca de 40 nm de comprimento, constituída por duas cadeias polipeptídicas uma enrolada na outra. As moléculas de tropomiosina unem-se umas às outras pelas extremidades, para formar filamentos que se localizam ao longo do sulco existente entre os dois filamentos de actina F (Figura 10.13).

A **troponina** é um complexo de três subunidades: TnT, que se liga fortemente à tropomiosina, TnC, que tem grande afinidade pelos íons cálcio, e TnI, que cobre o sítio ativo da actina, no qual ocorre a interação da actina com a miosina. Cada molécula de tropomiosina tem um local específico em que se prende um complexo (três subunidades) de troponina (Figura 10.13).

A molécula de **miosina** é grande (massa molecular de 500 kDa). Tem forma de bastão com 20 nm de comprimento e 2 a 3 nm de diâmetro, sendo formada por dois peptídios enrolados em hélice (Figura 10.14). Em uma de suas extremidades a miosina apresenta uma saliência globular ou cabeça, que contém locais específicos para combinação com ATP e é dotada de atividade ATPásica. É nesta parte da molécula que ocorre a hidrólise de ATP para liberar a energia utilizada na contração. Nesta parte também se encontra o local de combinação com a actina. Quando submetida a ligeira proteólise, a molécula de miosina pode ser dividida em dois fragmentos: **meromiosina leve** e **meromiosina pesada**. O fragmento leve corresponde à maior parte da porção em bastão da molécula, enquanto a pesada contém a saliência globular (cabeça) mais uma parte do bastão (Figura 10.11). As moléculas de miosina são dispostas nos filamentos grossos de tal maneira que suas partes em bastão se sobrepõem, e as cabeças situam-se para fora. A parte central do sarcômero, que corresponde à **banda H**, representa uma região de sobreposição da miosina constituída exclusivamente da parte em bastão das moléculas (Figura 10.11). No centro da banda H encontra-se a **linha M**, que corresponde a ligações laterais entre filamentos grossos adjacentes (Figura 10.11). A principal proteína da linha M é a creatinoquinase. Esta enzima catalisa a transferência de um grupamento fosfato da fosfocreatinina (uma forma de armazenamento de radicais fosfato ricos em energia) para adenosina difosfato (ADP), fornecendo adenosina trifosfato (ATP) para as contrações musculares.

A microscopia eletrônica mostra pontes transversais entre os filamentos finos e os grossos. Essas pontes são formadas pela cabeça da miosina mais um pequeno segmento da parte alongada (bastão) da molécula. A atividade ATPásica

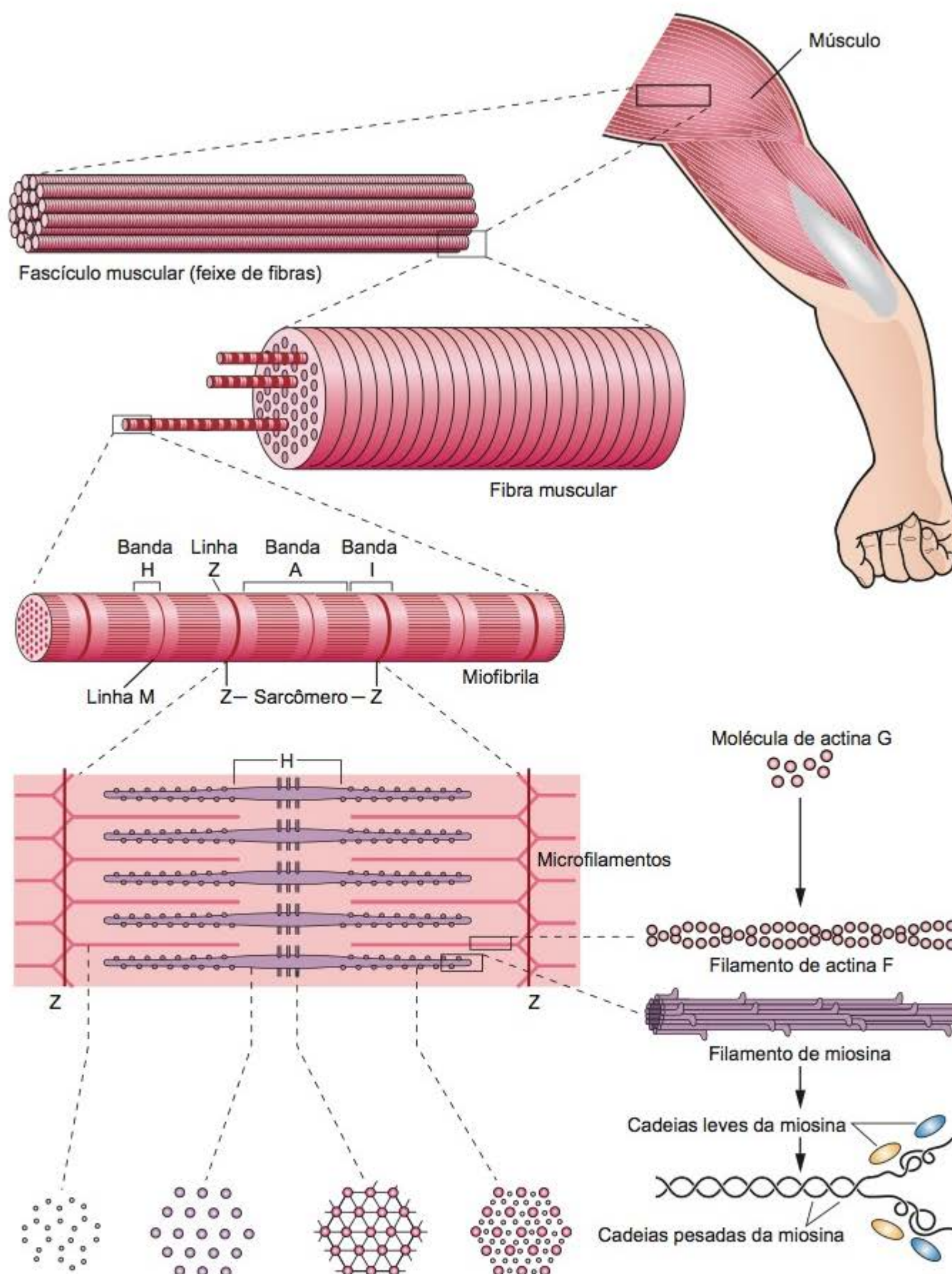



Figura 10.11 Este diagrama ilustra a estrutura e a posição dos filamentos finos e grossos do sarcômero. A estrutura molecular desses elementos é mostrada *à direita*. (Ilustração de Sylvia Colard Keene. Reproduzida, com autorização, de Bloom W, Fawcett DW: *A Textbook of Histology*, 9th ed. Saunders, 1968.)

observada nas cabeças da miosina participa diretamente na transdução da energia química do ATP em energia mecânica, durante a contração muscular (Figura 10.14).

▪ Retículo sarcoplasmático e sistema de túbulos transversais

A contração muscular depende da disponibilidade de íons Ca^{2+}, e o músculo relaxa quando o teor desse íon se reduz no sarcoplasma. O **retículo sarcoplasmático** armazena e regula o fluxo de íons Ca^{2+}. Esse retículo é uma rede de cisternas do retículo endoplasmático liso, que envolve grupos de miofilamentos, separando-os em feixes cilíndricos. Quando a membrana do retículo sarcoplasmático é despolarizada pelo estímulo nervoso, os canais de Ca^{2+} se abrem, e esses íons, que estavam depositados nas cisternas do retículo, difundem-se passivamente (sem gasto de energia), atuando na troponina, possibilitando a formação de pontes entre a actina e a miosina. Quando cessa a despolarização, a membrana do retículo sarcoplasmático, por

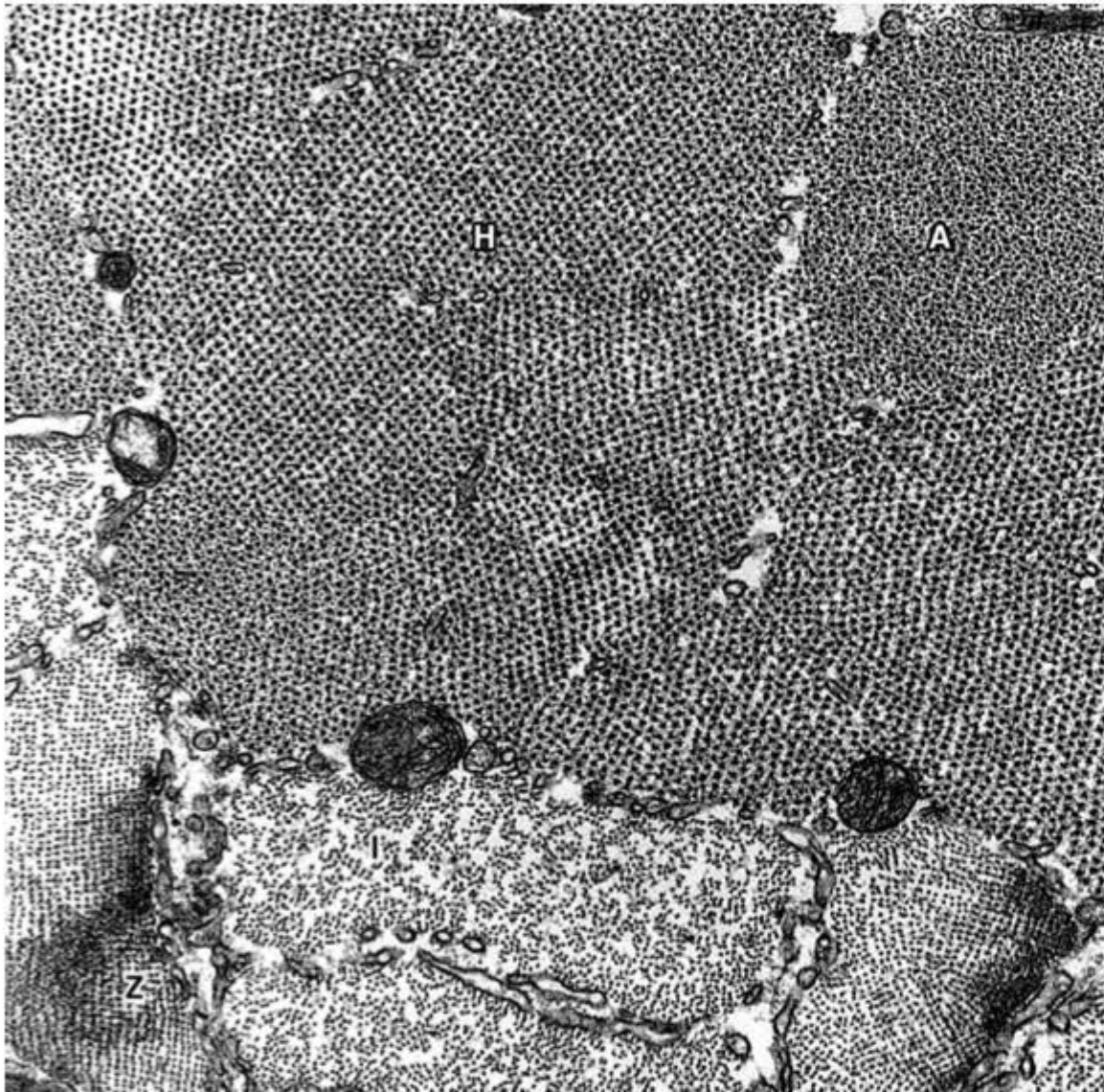



Figura 10.12 Corte transversal das miofibrilas do músculo esquelético, que mostra alguns detalhes explicados na Figura 10.11. I, banda I; A, banda A; H, banda H; Z, linha Z. (36.000×.)

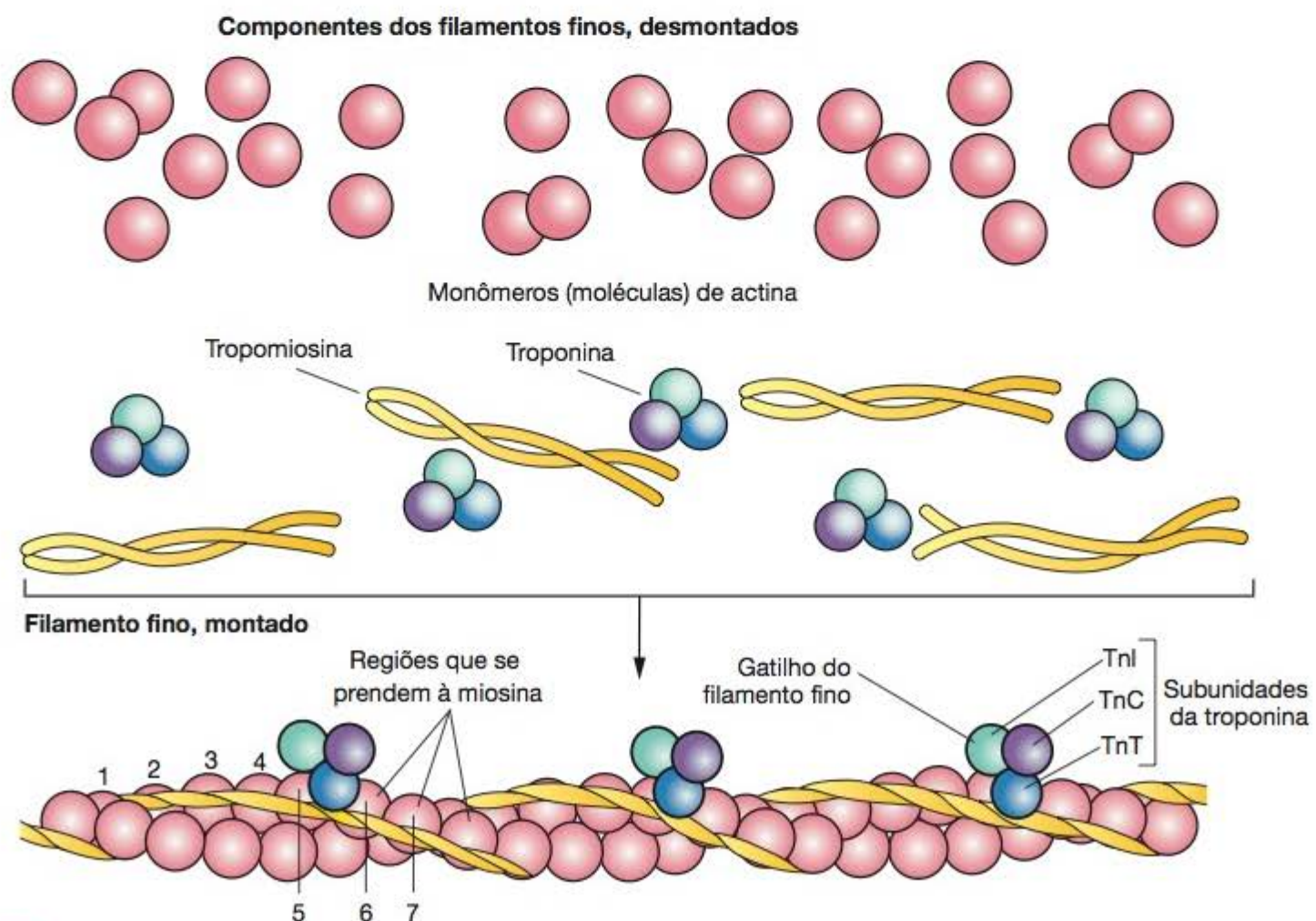



Figura 10.13 Desenho esquemático que mostra as três principais proteínas (actina, tropomiosina e troponina) dos filamentos finos e a estrutura desses filamentos. *Em cima*, as três proteínas isoladas e, *embaixo*, depois de polimerizadas. As moléculas (monômeros) de actina são polarizadas e polimerizam em uma direção certa. Observe que cada molécula de tropomiosina ocupa o sulco que corresponde a sete moléculas de actina. Para cada molécula de tropomiosina existe uma de troponina composta de três polipeptídios globosos (TnI, TnC e TnT). Quando o músculo é estimulado, a molécula de troponina altera a sua forma, afundando a tropomiosina no seu sulco e liberando na actina os centros de atividade que se combinam com as cabeças da miosina; por isso a troponina é chamada de gatilho da contração muscular.

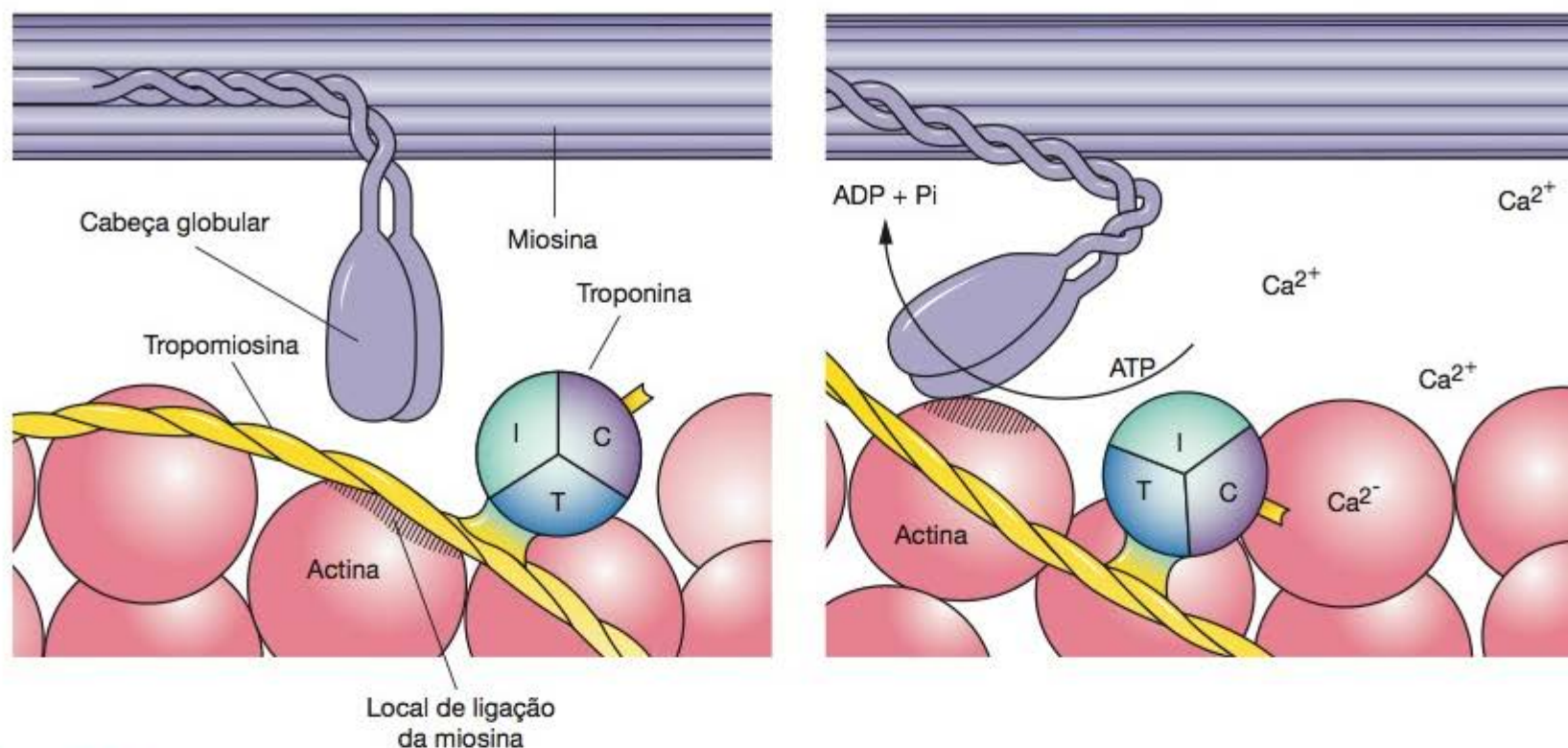



Figura 10.14 A contração muscular se inicia pela combinação de Ca^{2+} com a subunidade TnC da troponina, o que expõe o local ativo da actina (*área hachurada*) que se combina com a miosina. Na etapa seguinte, a cabeça da miosina liga-se à actina e o ATP se decompõe em ADP e energia, produzindo o movimento da cabeça da miosina. Em consequência dessa modificação da miosina, o filamento fino desliza sobre o filamento grosso. Esse processo, que se repete muitas vezes durante um ciclo de contração, leva a uma sobreposição completa dos filamentos de actina e miosina e ao encurtamento da fibra muscular. (Reproduzida, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 20th ed. McGraw-Hill, 2001.)

processo ativo (que consome energia), transfere Ca^{2+} para o interior das cisternas, o que interrompe a atividade contrátil.

A despolarização da membrana do retículo sarcoplasmático, que resulta na liberação de íons Ca^{2+}, inicia-se na **placa motora**, uma junção mioneural situada na superfície da fibra muscular, que será descrita adiante. A despolarização iniciada na superfície teria de se difundir através da espessura da fibra para efetuar a liberação de Ca^{2+} nas cisternas profundas do retículo sarcoplasmático. Nas fibras musculares mais calibrosas isso levaria a uma onda de contração lenta, de tal maneira que as miofibrilas periféricas iriam contrair-se antes das situadas mais profundamente. O **sistema de túbulos transversais** ou **sistema T** (Figura 10.15) é responsável pela contração uniforme de cada fibra muscular esquelética. Esse sistema é constituído por uma rede de invaginações tubulares da membrana plasmática (sarcolema) da fibra muscular, cujos ramos irão envolver as junções das bandas A e I de cada sarcômero (Figuras 10.16 e 10.17).

Em cada lado de cada túbulo T existe uma expansão ou cisterna terminal do retículo sarcoplasmático. Este complexo, formado por um túbulo T e duas expansões do retículo sarcoplasmático, é conhecido como **tríade** (Figuras 10.10, 10.16 e 10.17). Na tríade, a despolarização dos túbulos T, derivados do sarcolema, é transmitida ao retículo sarcoplasmático.

Mecanismo da contração

O sarcômero em repouso consiste em filamentos finos e grossos que se sobrepõem parcialmente. Durante o ciclo de contração, os dois tipos de filamento conservam seus comprimentos originais. A contração deve-se ao deslizamento dos filamentos uns sobre os outros, o que aumenta o tamanho da zona de sobreposição entre os filamentos e diminui o tamanho do sarcômero.

A contração se inicia na faixa A, na qual os filamentos finos e grossos se sobrepõem. Durante o ciclo de contração a actina e a miosina interagem da seguinte maneira: durante o repouso, ATP liga-se à ATPase das cabeças da miosina. Para atacar a molécula de ATP e libertar energia, a miosina necessita da actina, que atua como cofator. No músculo em repouso a miosina não pode associar-se à actina, devido à repressão do local de ligação pelo complexo troponina-tropomiosina fixado sobre o filamento de actina. Em contrapartida, quando há disponibilidade de íons Ca^{2+}, estes combinam-se com a unidade TnC da troponina, o que muda a configuração espacial das três subunidades de troponina e empurra a molécula de tropomiosina mais para dentro do sulco da hélice de actina (Figura 10.14). Em consequência, tornam-se expostos os locais de ligação da actina com a miosina, ocorrendo interação das cabeças da miosina com a actina. A combinação dos íons cálcio com a subunidade TnC corresponde à fase em que o complexo miosina-ATP é ativado. Como resultado da ponte entre a cabeça da miosina e a subunidade de actina, o ATP libera ADP, Pi (fosfato inorgânico) e energia. Ocorre uma deformação da cabeça e de parte do bastão da miosina, aumentando a curvatura da cabeça (Figura 10.14). Como a actina está combinada com a miosina, o movimento da cabeça da miosina empurra o filamento da actina, promovendo seu deslizamento sobre o filamento de miosina.

Embora o filamento grosso tenha um elevado número de cabeças de miosina, em cada momento da contração apenas um pequeno número de cabeças alinha-se com os locais de

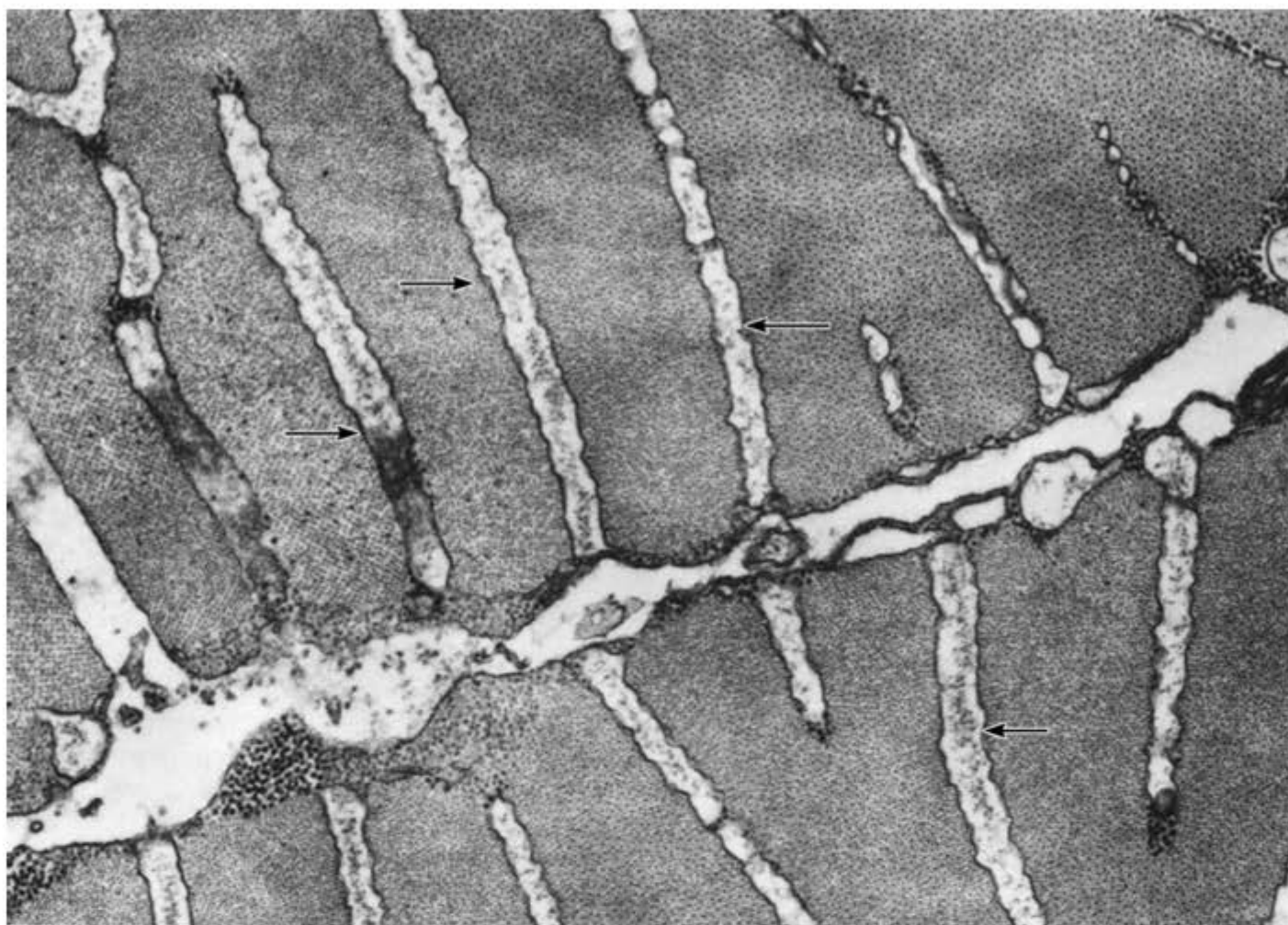



Figura 10.15 Elétron-micrografia de corte transversal de músculo de peixe. A foto mostra a superfície de duas células limitando um espaço extracelular em forma de fenda. Observe as invaginações do sarcolema formando os túbulos do sistema T. Grânulos de glicogênio podem ser vistos na *parte inferior esquerda* da figura. (60.000×. Cortesia de K.R. Porter.)

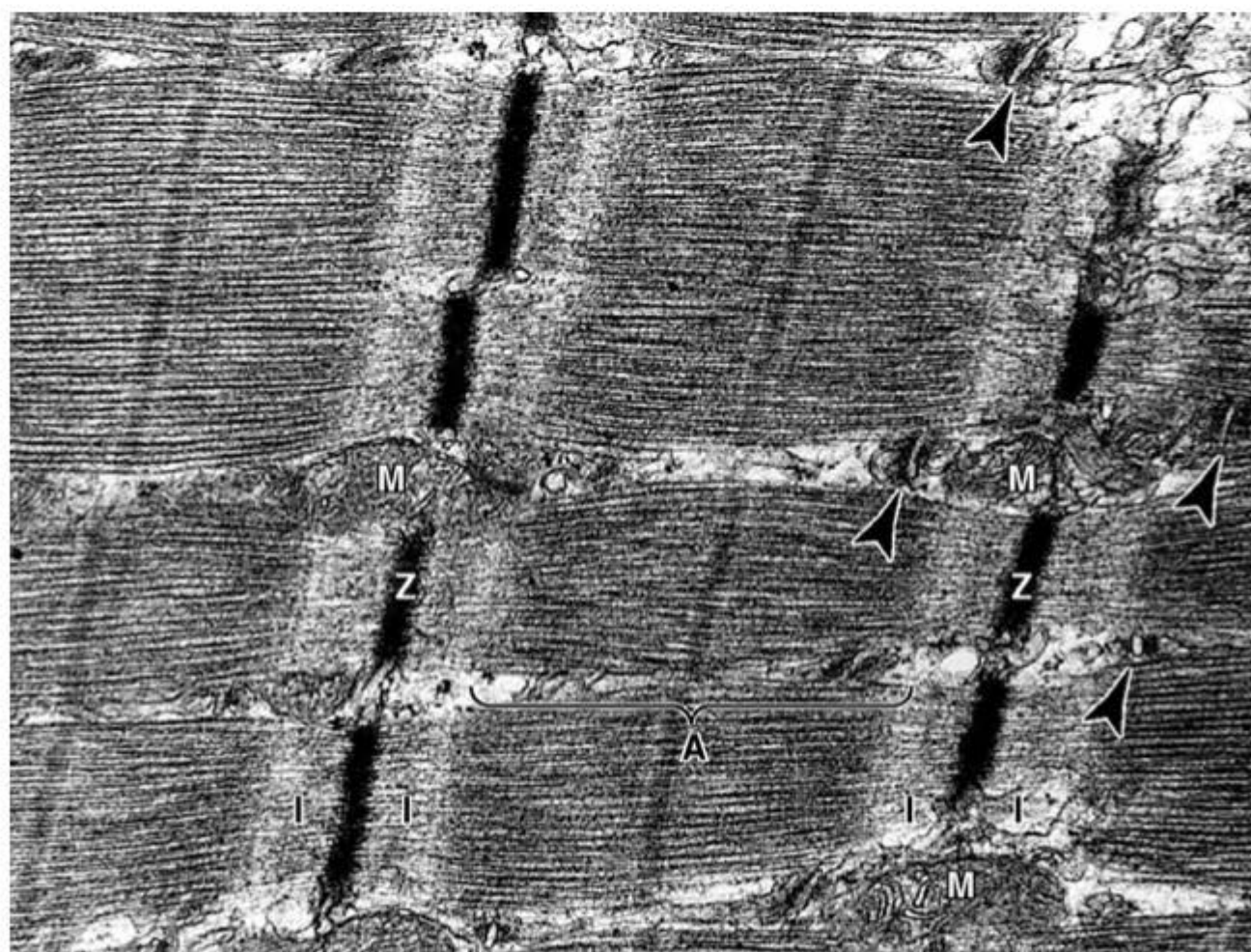



Figura 10.16 Micrografia eletrônica de corte longitudinal de músculo esquelético de macaco. Observe as mitocôndrias (M) entre os feixes de miofibrilas. As *pontas de seta* indicam tríades – 2 em cada sarcômero – localizadas nas junções entre as bandas A e I. I, banda I; A, banda A; Z, linha Z. (40.000×. Reproduzida, com autorização, de Junqueira LCU, Salles LMM: *Ultra-Estrutura e Função Celular*. Edgard Blücher, 1975.)

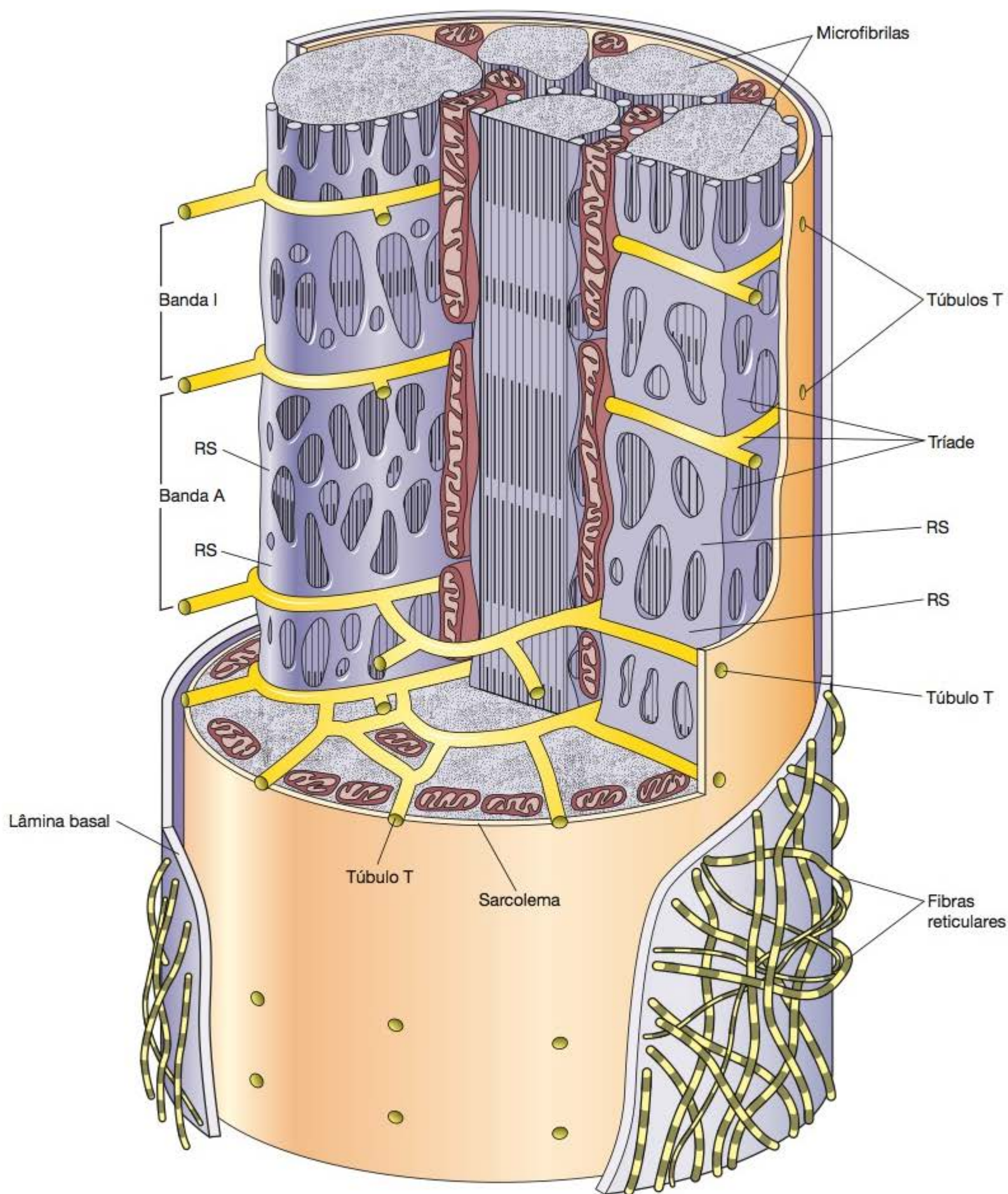



Figura 10.17 Diagrama da ultraestrutura de uma fibra muscular esquelética de mamífero. O sarcolema e as miofibrilas estão parcialmente cortados, para mostrar os seguintes componentes da fibra: invaginações do sistema T são observadas no ponto de transição entre as bandas A e I, duas vezes em cada sarcômero. O sistema T associa-se às cisternas do retículo sarcoplasmático (RS) para formar tríades. Entre os feixes de miofibrilas existem numerosas mitocôndrias. A superfície de corte das miofibrilas mostra os filamentos finos e grossos. O sarcolema é envolvido por uma lâmina basal e por fibrilas reticulares. (Reproduzida, com autorização, de Krstić RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. Springer-Verlag, 1979.)

combinação da actina. À medida que as cabeças de miosina movimentam a actina, novos locais para formação das pontes actina-miosina aparecem. As pontes antigas de actina-miosina somente se desfazem depois que a miosina se une à nova molécula de ATP; esta ação determina também a volta da cabeça de miosina para sua posição primitiva, preparando-se para novo ciclo. Não existindo ATP, o complexo actina-miosina torna-se estável, o que explica a rigidez muscular que ocorre logo após a morte (*rigor mortis*).

Uma única contração muscular é o resultado de milhares de ciclos de formação e destruição de pontes de actina-miosina. A atividade contrátil, que leva a uma sobreposição completa entre os filamentos finos e grossos, continua até que os íons Ca^{2+} sejam removidos e o complexo de troponina-tropomiosina cubra novamente o local de combinação da actina com a miosina.

Durante a contração a banda I diminui de tamanho, porque os filamentos de actina penetram a banda A (Figura 10.18). Ao mesmo tempo, a banda H – parte da banda A contendo somente filamentos grossos – também se reduz, à medida que os filamentos finos se sobrepõem completamente aos grossos. Como resultado, cada sarcômero e, em consequência, a fibra muscular inteira sofrem encurtamento.

Inervação

A contração das fibras musculares esqueléticas é comandada por nervos motores que se ramificam no tecido conjuntivo do perimísio, em que cada nervo origina numerosos ramos. No local de contato com a fibra muscular, o ramo final do nervo perde sua bainha de mielina e forma uma dilatação que se coloca dentro de uma depressão da superfície da fibra muscular (Figura 10.18). Essa estrutura chama-se **placa motora** ou **junção mioneural**. Nesse local o axônio é recoberto por uma delgada camada de citoplasma das células de Schwann. O terminal axônico apresenta numerosas mitocôndrias e vesículas sinápticas com o neurotransmissor acetilcolina. Na junção, o sarcolema forma as dobras juncionais. O sarcoplasma abaixo dessas dobras contém núcleos da fibra muscular, numerosas mitocôndrias, ribossomos e grânulos de glicogênio.

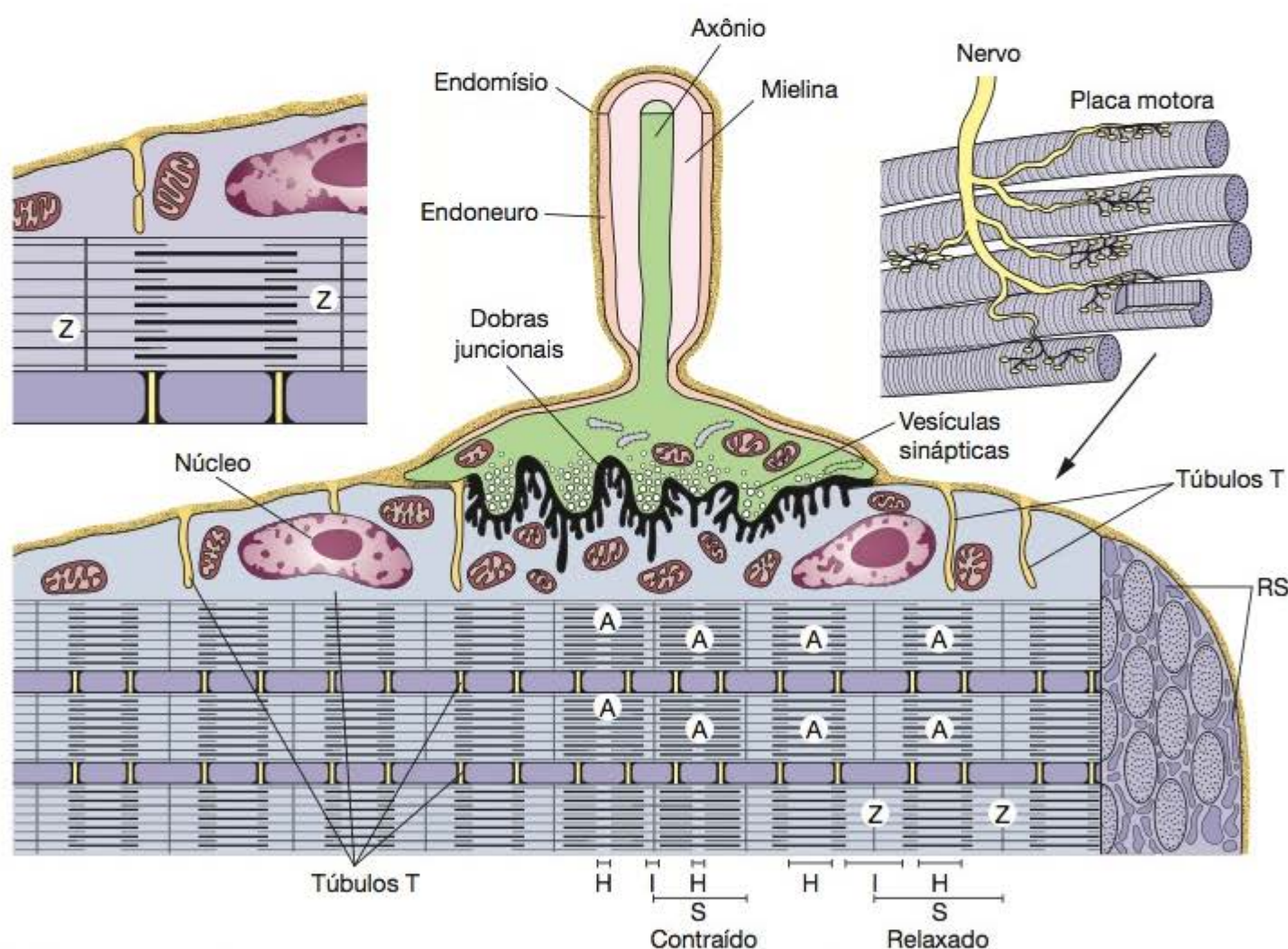



Figura 10.18 Os desenhos esquemáticos representam a ultraestrutura e o mecanismo de contração no músculo esquelético. No desenho *acima, à direita*, observam-se as ramificações de um pequeno nervo terminando nas placas motoras. Um fragmento de fibra muscular com parte da placa está representado no desenho *central*. Nota-se aí o axônio envolto por mielina, em torno da qual existe uma membrana de conjuntivo. O axônio dilata-se na sua porção terminal, onde se observa um acúmulo de mitocôndrias e de vesículas sinápticas. O endoneuro se adelgaça e se confunde com o endomísio. O sarcolema, na porção que entra em contato com a terminação dilatada do axônio, apresenta-se pregueado. Quando ocorre contração, os filamentos de actina deslizam para o centro dos sarcômeros e, em consequência, com exceção da faixa A, todas as faixas e o sarcômero diminuem de tamanho. A distância entre as estrias Z (que define o comprimento de um sarcômero) diminui, o que leva ao encurtamento da miofibrila e à contração do músculo. Entre as miofibrilas notam-se mitocôndrias e retículo sarcoplasmático (RS), o qual estabelece íntimo contato com o sistema T. O desenho *superior, à esquerda,* mostra um sarcômero em maior aumento, com os seus filamentos, retículo sarcoplasmático e sistema T. A contração muscular se inicia graças à liberação de acetilcolina na terminação nervosa. Em consequência, ocorre aumento na permeabilidade do sarcolema, processo este que se propaga, inclusive, penetrando pelo sistema T e transferindo-se ao retículo sarcoplasmático. Devido ao aumento da permeabilidade do retículo sarcoplasmático, há saída passiva (sem gasto de energia) de íons cálcio do seu interior, desencadeando o processo da contração muscular. Em etapa posterior, os íons são devolvidos às cisternas do retículo sarcoplasmático, graças a um mecanismo de transporte ativo, com gasto de ATP.

Quando uma fibra do nervo motor recebe um impulso nervoso, o terminal axônico libera acetilcolina, que se difunde através da fenda sináptica e prende-se aos receptores situados no sarcolema das dobras juncionais. A ligação com o neurotransmissor faz com que o sarcolema torne-se mais permeável ao sódio, o que resulta na despolarização do sarcolema. O excesso de acetilcolina é hidrolisado pela **colinesterase** encontrada na fenda sináptica. A destruição da acetilcolina é necessária para evitar o contato prolongado do neurotransmissor com os receptores do sarcolema.

A despolarização iniciada na placa motora propaga-se ao longo da membrana da fibra muscular e penetra a profundidade da fibra através do sistema de túbulos transversais. Em cada tríade o sinal despolarizador passa para o retículo sarcoplasmático e resulta na liberação de Ca^{2+}, que inicia o ciclo de contração. Quando a despolarização termina, o Ca^{2+} é transportado ativamente de volta para as cisternas do retículo sarcoplasmático, e a fibra muscular relaxa.

Histologia aplicada

A *myasthenia gravis* (miastenia) é uma doença autoimune caracterizada por fraqueza muscular progressiva, deve-se à redução da quantidade e, sobretudo, da eficiência dos receptores para acetilcolina localizados no sarcoplasma das junções mioneurais (placas motoras). A ineficiência dos receptores para acetilcolina é causada por anticorpos circulantes no sangue que se ligam a esses receptores, impossibilitando a comunicação entre o nervo e a fibra muscular. As fibras musculares tentam corrigir o defeito, fagocitando e digerindo nos lisossomos os receptores bloqueados pelo anticorpo e produzindo novos receptores para substituir os inativados, porém os novos receptores logo são inativados também pelo anticorpo contido no sangue. Por isso, a doença, embora tenha evolução lenta, geralmente é progressiva.

Para saber mais

Unidades motoras

Uma fibra nervosa pode inervar uma única fibra muscular ou então ramificar-se e inervar até 160 ou mais fibras. A fibra nervosa e as fibras musculares por ela inervadas formam uma **unidade motora**. A fibra muscular não é capaz de graduar sua contração. Uma fibra ou se contrai com toda intensidade, ou não se contrai. As variações na força de contração do músculo se devem às variações no número de fibras que se contraem em um determinado momento. Uma vez que os músculos podem ser divididos em unidades motoras, o disparo de uma única célula nervosa determina uma contração cuja força é proporcional ao número de fibras musculares inervadas pela unidade motora. Desse modo, o número de unidades motoras acionadas e o tamanho de cada unidade controlam a intensidade da contração do músculo. O tamanho das unidades motoras tem relação com a delicadeza de movimentos requerida do músculo. Por exemplo, como os músculos oculares executam movimentos muito precisos, cada uma de suas fibras é inervada por uma única fibra nervosa. O contrário acontece com os músculos maiores, como os da perna, que executam movimentos menos precisos. Nesses músculos, uma única fibra nervosa se ramifica profusamente e inerva muitas fibras musculares, havendo unidades motoras com mais de 100 fibras musculares.

Fusos musculares e corpúsculos tendíneos de Golgi

Todos os músculos estriados esqueléticos contêm receptores que captam modificações no próprio músculo (proprioceptores) denominados **fusos musculares** (Figura 10.19). Essas estruturas são constituídas por uma cápsula de tecido conjuntivo que delimita um espaço que contém fluido e fibras musculares modificadas, denominadas **fibras intrafusais**, umas longas e espessas e outras menores e mais delgadas. Diversas fibras nervosas sensoriais penetram os fusos musculares, onde detectam modificações no comprimento (distensão) das fibras musculares intrafusais e transmitem essa informação para a medula espinal. Neste órgão são ativados diversos mecanismos reflexos de complexidade variável que atuam sobre determinados grupos musculares, participando do mecanismo de controle da postura e da coordenação de músculos opostos durante as atividades motoras, como caminhar ou correr, por exemplo.

Nas proximidades da inserção muscular, os tendões apresentam feixes de fibras colágenas encapsuladas, nas quais penetram fibras nervosas sensoriais, constituindo os **corpúsculos tendíneos de Golgi** (Figura 10.20). Estas

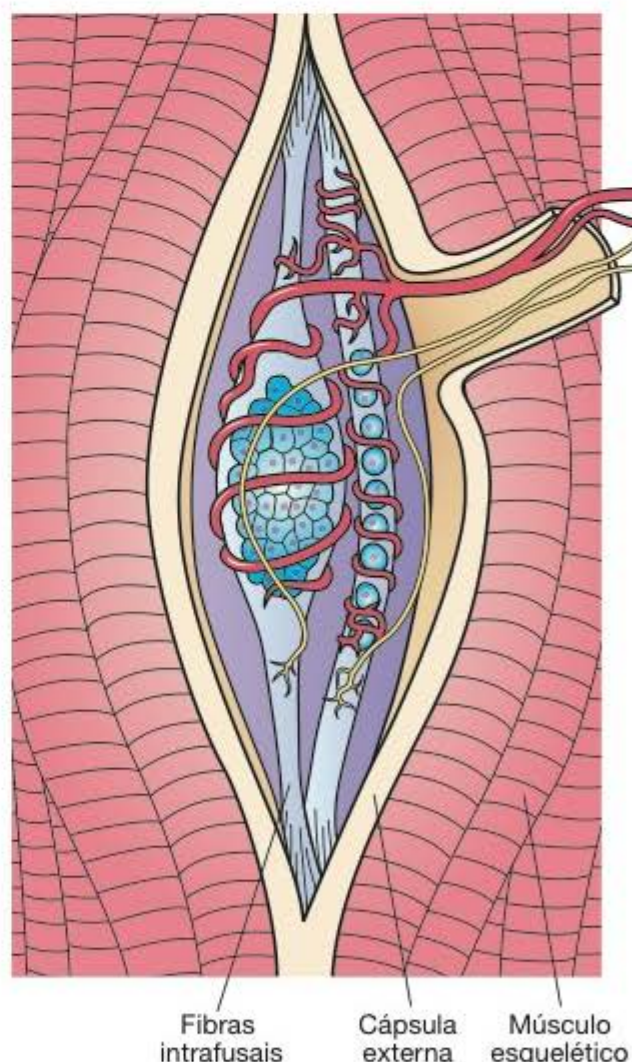



Figura 10.19 Fuso muscular que mostra fibras nervosas aferentes e eferentes (em relação ao sistema nervoso central) que fazem sinapses com fibras musculares intrafusais (fibras musculares esqueléticas modificadas). Note o terminal nervoso complexo nas fibras intrafusais e os dois tipos de fibras. Um tipo tem pequeno diâmetro e o outro tem uma dilatação que contém muitos núcleos. Os fusos musculares participam do controle da postura corporal e coordenam a contração de músculos que se opõem.

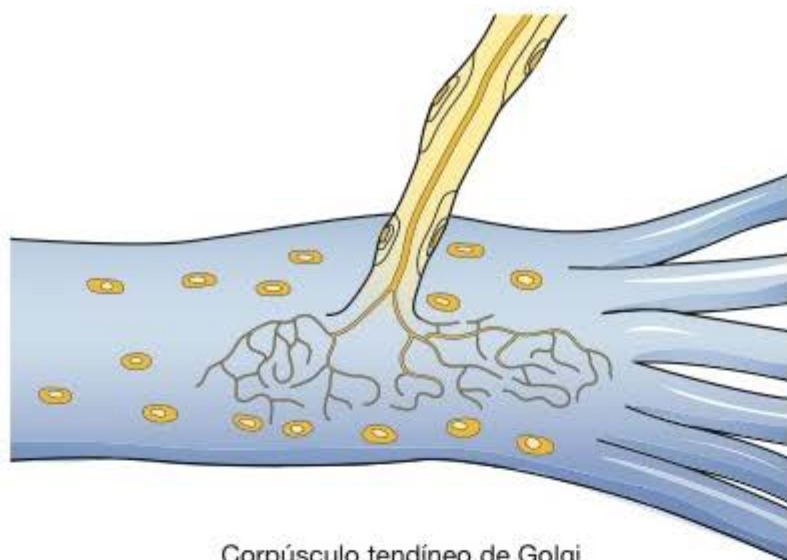



Figura 10.20 Corpúsculo tendíneo de Golgi. Esta estrutura capta informação sobre a diferença de tensão entre os tendões e transmite essa informação para o sistema nervoso central, no qual elas são processadas e participam da coordenação da intensidade das contrações musculares.

estruturas são proprioceptivas (captam estímulos gerados no próprio organismo) e respondem às diferenças tensionais exercidas pelos músculos sobre os tendões. Essas informações são transmitidas ao sistema nervoso central e participam do controle das forças necessárias aos diversos movimentos.

Sistema de produção de energia

A célula muscular esquelética é adaptada para a produção de trabalho mecânico intenso e descontínuo, necessitando de depósitos de compostos ricos em energia. A energia que pode ser mobilizada com mais facilidade é a acumulada em ATP e fosfocreatina, ambos compostos ricos em energia nas ligações fosfato, que são armazenados na célula muscular. Existe também energia nos depósitos sarcoplasmáticos de glicogênio. O tecido muscular obtém energia para formar ATP e fosfocreatina a partir dos ácidos graxos e da glicose. As moléculas de ácidos graxos são rompidas pelas enzimas da β-oxidação, localizadas na matriz mitocondrial. O acetato produzido é oxidado pelo ciclo do ácido cítrico, sendo a energia resultante armazenada em ATP (Capítulo 2). Quando o músculo exerce atividade intensa, pode haver insuficiência de oxigênio, e a célula recorre ao metabolismo anaeróbio da glicose (glicólise), com produção de ácido láctico. O excesso de ácido láctico pode causar cãibras, com intensa dor muscular.

De acordo com sua estrutura e composição molecular, as fibras musculares esqueléticas podem ser identificadas como **tipo I**, ou fibras lentas, e **tipo II**, ou fibras rápidas. As fibras do tipo I são vermelho-escuras e ricas em sarcoplasma contendo mioglobina. Essas fibras são adaptadas para contrações continuadas. Sua energia é obtida principalmente dos ácidos graxos que são metabolizados nas mitocôndrias. As fibras do tipo II são adaptadas para contrações rápidas e descontínuas. Elas contêm pouca mioglobina e, por isso, são vermelho-claras. As fibras do tipo II podem ser subdivididas nos tipos IIA, IIB e IIC, de acordo com suas características funcionais e bioquímicas. As fibras do tipo IIB são as mais rápidas e dependem principalmente da glicólise como fonte de energia. Essa classificação das fibras musculares é importante para a caracterização das doenças musculares (miopatias) nas biopsias de tecido muscular.

Nos seres humanos, os músculos esqueléticos geralmente apresentam diferentes proporções desses tipos de fibras, conforme o músculo considerado. A diferenciação das fibras musculares nos tipos vermelho, branco e intermediário é controlada pelos nervos. Quando se cortam, em experimentos com animais, os nervos das fibras brancas e vermelhas e se faz reimplante cruzado, as fibras musculares mudam seu caráter durante a regeneração, seguindo a nova inervação recebida.

Para saber mais

Outros componentes do sarcoplasma

O sarcoplasma contém grânulos de glicogênio que constituem 0,5 a 1% do peso do músculo e servem como depósito de energia. Outro componente do sarcoplasma é a mioglobina (Figura 10.21), uma proteína parecida com a hemoglobina e que é responsável pela cor vermelho-escura de algumas fibras musculares. A mioglobina serve de depósito de oxigênio, existindo em grande quantidade nos músculos dos mamíferos que vivem no oceano e mergulham constantemente, como focas e baleias. Os músculos que executam atividades prolongadas também são vermelhos e têm muita mioglobina, como, por exemplo, o músculo peitoral das aves migradoras.

As fibras musculares esqueléticas têm pequenas quantidades de retículo endoplasmático granuloso e de ribossomos, um aspecto que coincide com a reduzida síntese proteica nesse tecido.

Músculo cardíaco

O músculo do coração é constituído por células alongadas e ramificadas, com aproximadamente 15 mm de diâmetro por 85 a 100 μm de comprimento, que se prendem por meio de junções intercelulares complexas. Essas células apresentam estriações transversais semelhantes às do músculo esquelético, mas, ao contrário das fibras esqueléticas que são multinucleadas, as fibras cardíacas contêm apenas um ou dois núcleos localizados centralmente (Figura 10.22). As fibras cardíacas são circundadas por uma delicada bainha de tecido conjuntivo, equivalente ao endomísio do músculo esquelético, que contém abundante rede de capilares sanguíneos.

Uma característica exclusiva do músculo cardíaco são as linhas transversais fortemente coráveis que aparecem em intervalos irregulares ao longo da célula (Figura 10.22). Esses **discos intercalares** são complexos juncionais encontrados na interface de células musculares adjacentes (Figuras 10.23 a 10.26). Essas junções aparecem como linhas retas ou exibem um aspecto em escada. Nas partes em escada, distinguem-se duas regiões: a parte transversal, que cruza a fibra em ângulo reto, e a parte lateral, que caminha paralelamente aos miofilamentos. Nos discos intercalares encontram-se três especializações juncionais principais (Figura 10.26): zônula de adesão, desmossomos e junções comunicantes. As zônulas de adesão representam a prin-

Figura 10.21 Corte da língua, um órgão com muitas fibras musculares esqueléticas. Essas fibras aparecem na cor castanha porque o corte foi tratado por técnica imunocitoquímica para mioglobina. As áreas claras contêm tecido conjuntivo. Na parte mais *superior* da fotomicrografia nota-se o epitélio estratificado queratinizado que reveste a língua. Os núcleos celulares estão corados pela hematoxilina. (Pequeno aumento.)

cipal especialização da membrana da parte transversal do disco, são encontradas também nas partes laterais e servem para ancorar os filamentos de actina dos sarcômeros terminais. Os desmossomos unem as células musculares cardíacas, impossibilitando que elas se separem durante a atividade contrátil. Nas partes laterais dos discos encontram-se junções comunicantes responsáveis pela continuidade iônica entre células musculares adjacentes. Do ponto de vista funcional, a passagem de íons permite que cadeias de células musculares se comportem como se fossem um sincício, pois o sinal para a contração passa como uma onda de uma célula para a outra.

A estrutura e a função das proteínas contráteis das células musculares cardíacas são praticamente as mesmas descritas para o músculo esquelético. Todavia, no músculo cardíaco o sistema T e o retículo sarcoplasmático não são tão bem organizados como no músculo esquelético. Na musculatura dos ventrículos os túbulos T são maiores do que no músculo esquelético. Os túbulos T cardíacos se localizam na altura da banda Z e não na junção das bandas A e I, como acontece no músculo esquelético. Por isso, no

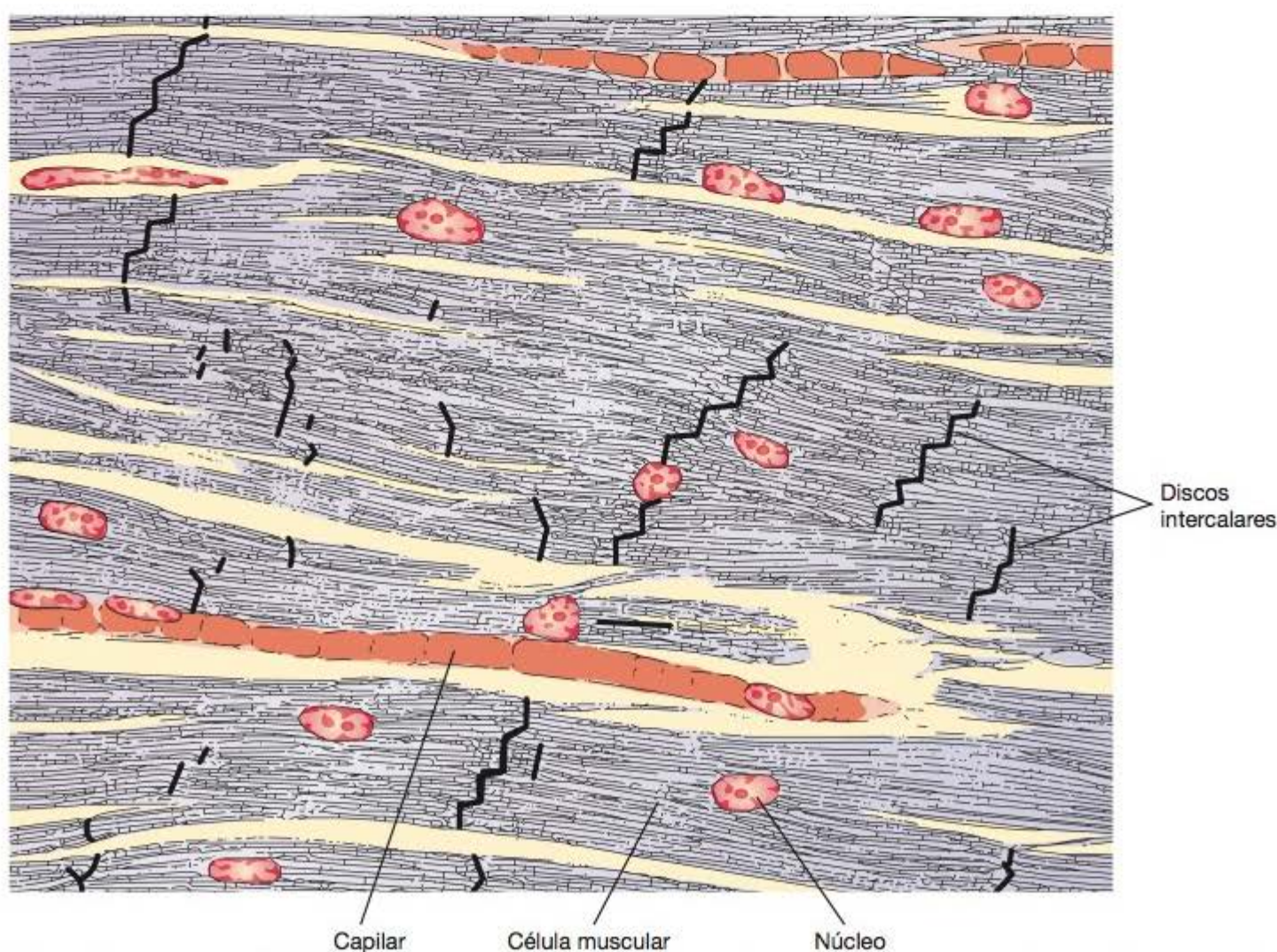



Figura 10.22 Desenho de um corte de músculo cardíaco. Observe os núcleos celulares centrais, as células musculares ramificadas, as estriações transversais e os discos intercalares (típicos deste músculo.)

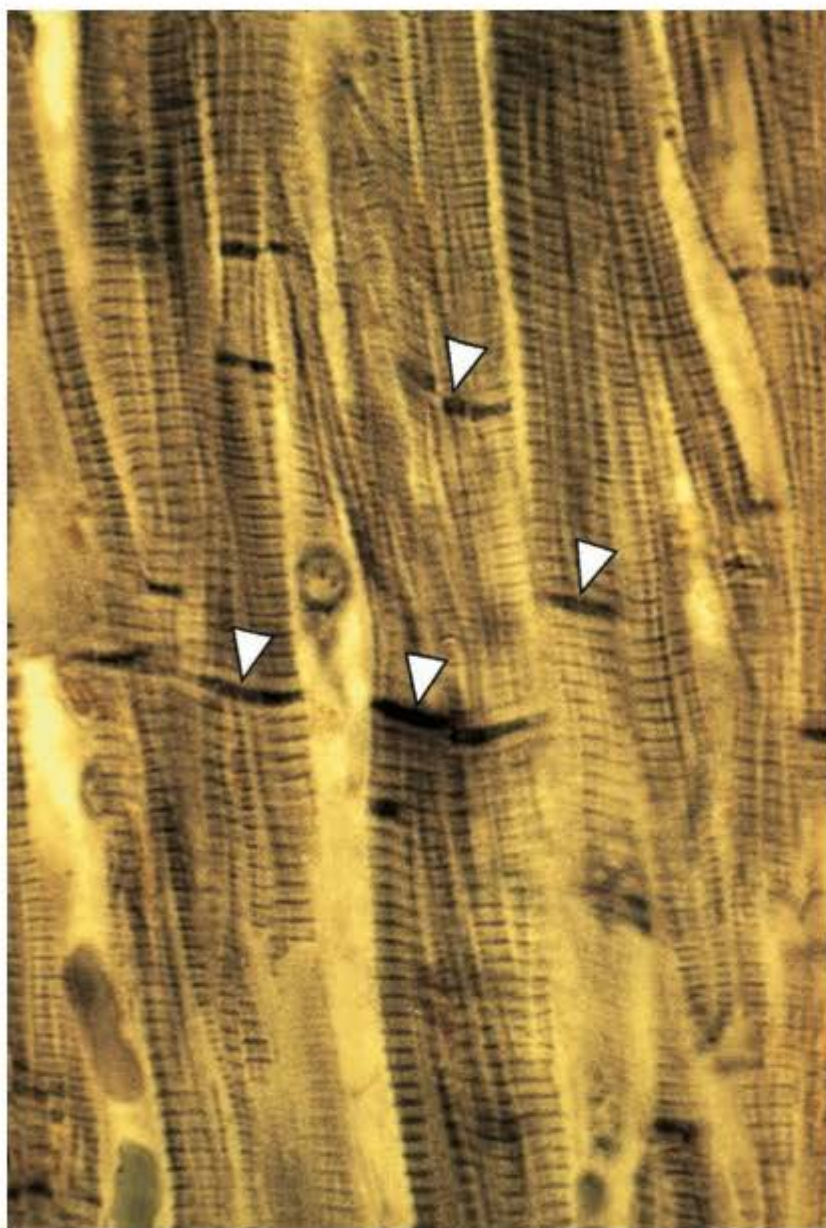



Figura 10.23 Fotomicrografia de músculo cardíaco. Note a estriação transversal e os discos intercalares (*pontas de seta*).

músculo cardíaco existe apenas uma expansão de túbulo T por sarcômero e não duas, como ocorre no músculo esquelético. O retículo sarcoplasmático não é tão desenvolvido e distribui-se irregularmente entre os miofilamentos.

As tríades não são frequentes nas células cardíacas, pois os túbulos T geralmente se associam apenas a uma expansão lateral do retículo sarcoplasmático. Por isso, ao microscópio eletrônico, uma das características do músculo cardíaco são os achados de **díades**, constituídas por um túbulo T e uma cisterna do retículo sarcoplasmático. As tríades do músculo esquelético são constituídas por um túbulo T e duas cisternas do retículo sarcoplasmático.

O músculo cardíaco contém numerosas mitocôndrias (Figuras 10.24 e 10.27), que ocupam aproximadamente 40% do volume citoplasmático, o que reflete o intenso metabolismo aeróbio desse tecido. Em comparação, no músculo esquelético as mitocôndrias ocupam apenas cerca de 2% do volume do citoplasma. O músculo cardíaco armazena ácidos graxos sob a forma de triglicerídios encontrados nas gotículas lipídicas do citoplasma de suas células. Existe pequena quantidade de glicogênio, que fornece glicose quando há necessidade. As células musculares cardíacas podem apresentar grânulos de lipofuscina, localizados principalmente próximo às extremidades dos núcleos celulares. A lipofuscina é um pigmento que aparece nas células que não se multiplicam e têm vida longa.

As fibras cardíacas apresentam grânulos secretores (Figura 10.28) recobertos por membrana, medindo 0,2 a 0,3 μm e localizados próximo aos núcleos celulares, na região do aparelho de Golgi. Esses grânulos são mais abundantes nas células musculares do átrio esquerdo (cerca de 600 grânulos por célula), mas existem também no átrio direito e nos ventrículos. São grânulos que contêm a molécula precursora do hormônio ou peptídio atrial natriurético (**ANP**, ***atrial natriuretic peptide***). Este hormônio atua nos rins, aumentando a eliminação de sódio (**natriurese**) e água (**diurese**) pela urina. O hormônio natriurético tem ação oposta à da aldosterona, um hormônio antidiurético que atua nos rins promovendo a retenção de sódio e água. Enquanto a aldosterona aumenta a pressão arterial, o hormônio natriurético tem efeito contrário, fazendo baixar a pressão arterial.

No coração existe uma rede de células musculares cardíacas modificadas, acopladas às outras células musculares do órgão, que têm papel importante na geração e condução do estímulo cardíaco, de tal modo que as contrações dos átrios e ventrículos ocorrem em determinada sequência, tornando possível que o coração exerça com eficiência sua função de bombeamento do sangue. Esse sistema será estudado no Capítulo 11.

▶ Músculo liso

O músculo liso é formado pela associação de células longas, mais espessas no centro e afilando-se nas extremidades, com núcleo único e central (Figura 10.29). O tamanho da célula muscular lisa pode variar de 20 μm na parede dos pequenos vasos sanguíneos até 500 μm no útero gravídico. Durante a gravidez, aumenta muito o número (hiperplasia) e o tamanho (hipertrofia) das fibras musculares do útero.

As células musculares lisas são revestidas por lâmina basal e mantidas unidas por uma rede muito delicada de fibras reticulares (Figuras 10.30 a 10.32). Essas fibras amarram as células musculares lisas umas às outras, de tal maneira que a contração simultânea de apenas algumas ou de muitas células se transforma na contração do músculo inteiro.

O sarcolema dessas células apresenta grande quantidade de depressões com o aspecto e as dimensões das vesículas de pinocitose, denominadas **cavéolas**. As cavéolas contêm íons Ca^{2+} que serão utilizados para dar início ao processo de contração. Frequentemente, duas células musculares lisas adjacentes formam junções comunicantes, que participam da transmissão do impulso de uma célula para a outra. A região justanuclear do sarcoplasma apresenta algumas mitocôndrias, cisternas do retículo endoplasmático granuloso, grânulos de glicogênio e o complexo de Golgi pouco desenvolvido. As células musculares lisas apresentam os **corpos densos**, estruturas densas aos elétrons que aparecem escuras nas micrografias eletrônicas. Os corpos densos

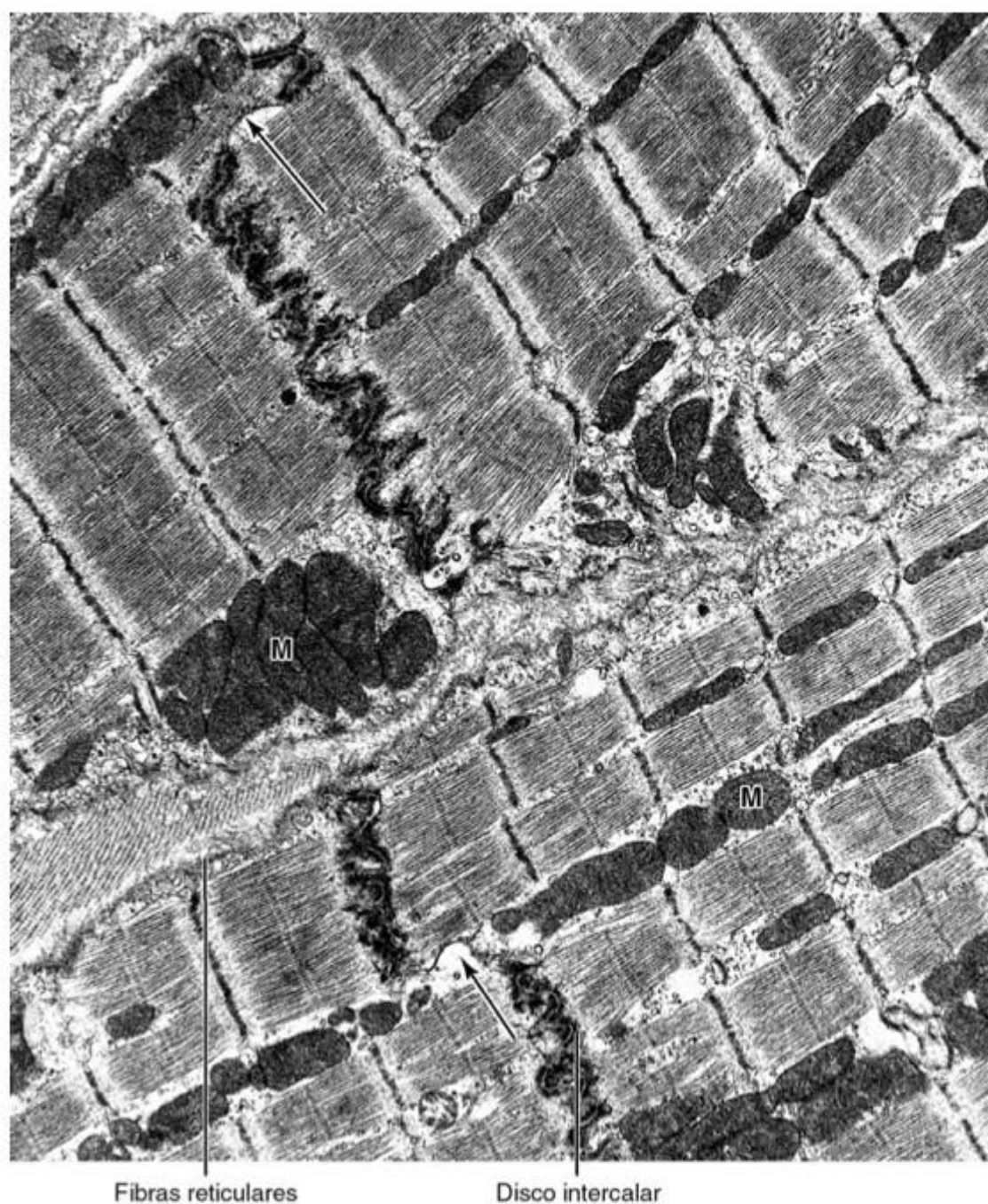



Figura 10.24 Cortes longitudinais de parte de duas células musculares cardíacas. A parte dos discos intercalares orientada transversalmente às células musculares consiste em *fascia adherens* e desmossomos. Há diversas mitocôndrias (M). Entre as duas células observam-se fibras reticulares. (18.000×. Reproduzida, com autorização, de Junqueira LCU, Salles LMM: *Ultraestrutura e Função Celular*. Edgard Blücher, 1975.)

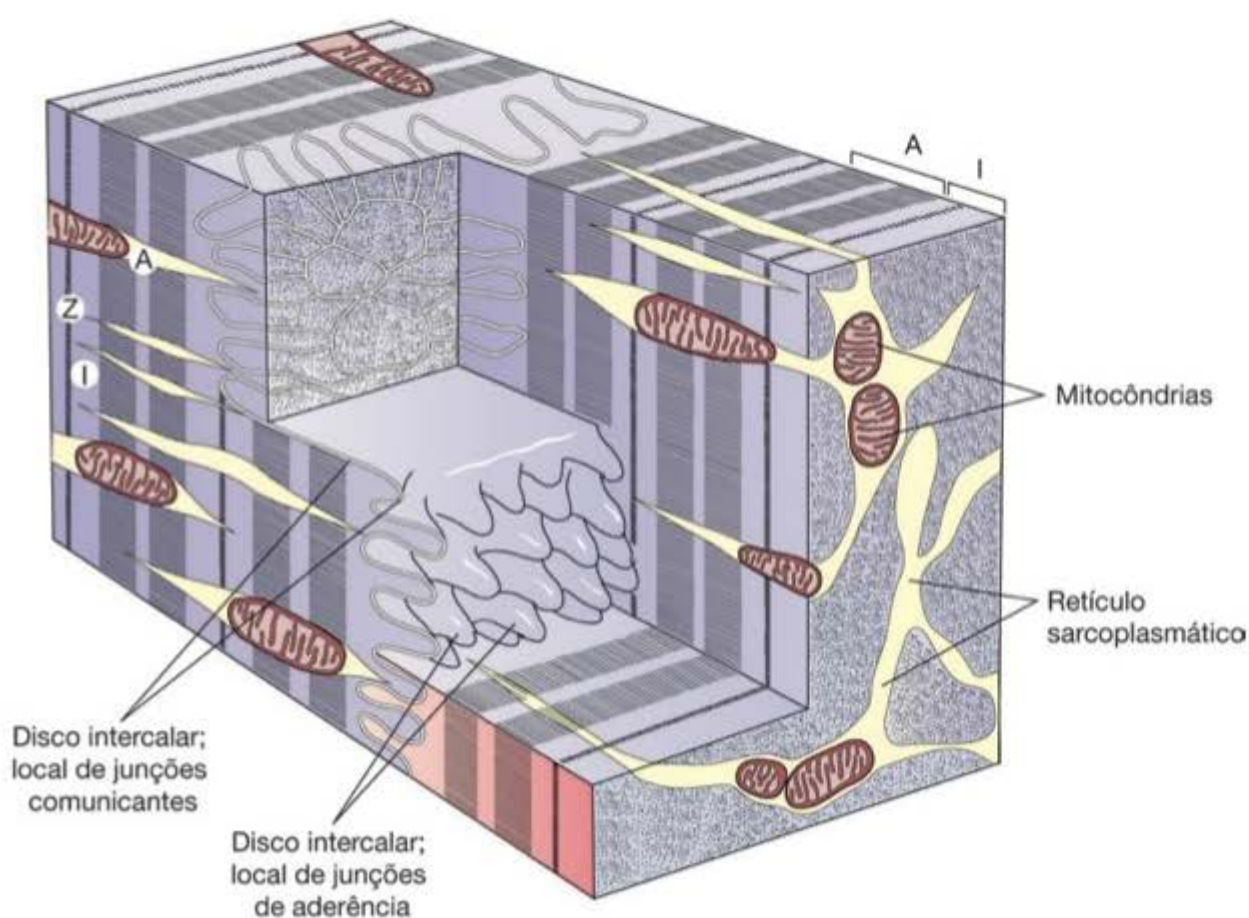



Figura 10.25 Ultraestrutura do músculo cardíaco na região do disco intercalar. O contato entre duas células contíguas se caracteriza por irregularidades que se imbricam na região transversal. No plano paralelo às fibras, o contato é liso. Essa alternância de zonas transversais e longitudinais forma os discos intercalares que se observam ao microscópio óptico. A, banda A; I, banda I; Z, linha Z. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Marshall JM: The heart. In: *Medical Physiology*, 13th ed. vol 2. Mountcastle VB (editor). Mosby, 1974.)

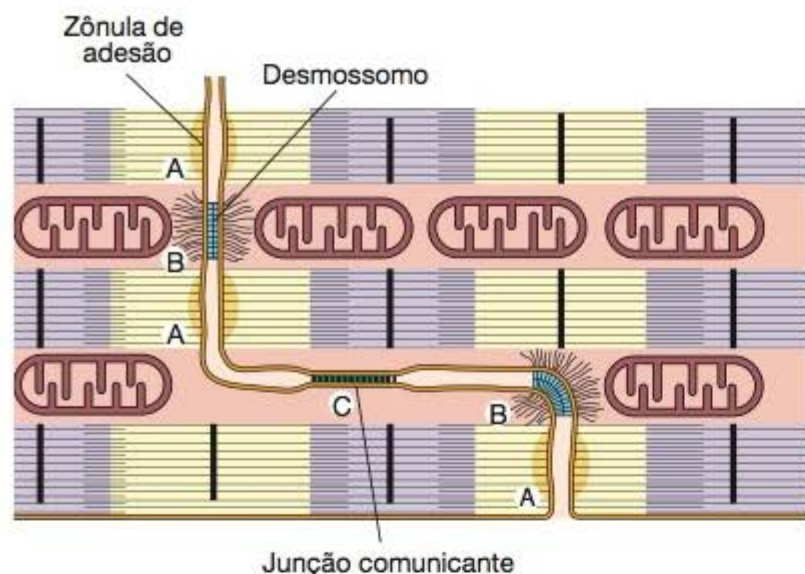



Figura 10.26 Junções que constituem os discos intercalares. Zônulas de aderência (A) situadas na parte transversal do disco prendem ao plasmalema os filamentos de actina dos sarcômeros terminais. Desmossomos (B), encontrados principalmente na parte transversal do disco, unem as células, impossibilitando sua separação durante as contrações. Junções comunicantes (C) localizadas longitudinalmente, em que as trações são menores, possibilitam a passagem de íons de uma célula para a outra, facilitando a propagação da despolarização da membrana, que promove a contração muscular.

se localizam principalmente na membrana dessas células, porém existem também no citoplasma. Esses corpos, como será explicado adiante neste capítulo, têm importante papel na contração das células musculares lisas.

Embora dependa do deslizamento de filamentos de actina e de miosina, o mecanismo molecular de contração do músculo liso é diferente do observado nos músculos estriados esquelético e cardíaco.

Existem no sarcoplasma das células musculares lisas filamentos de actina estabilizados pela combinação com tropomiosina, porém não existem sarcômeros nem troponina. Os filamentos de miosina só se formam no momento da contração. Essas células musculares contêm miosina II, cujas moléculas se conservam enrodilhadas, exceto quando

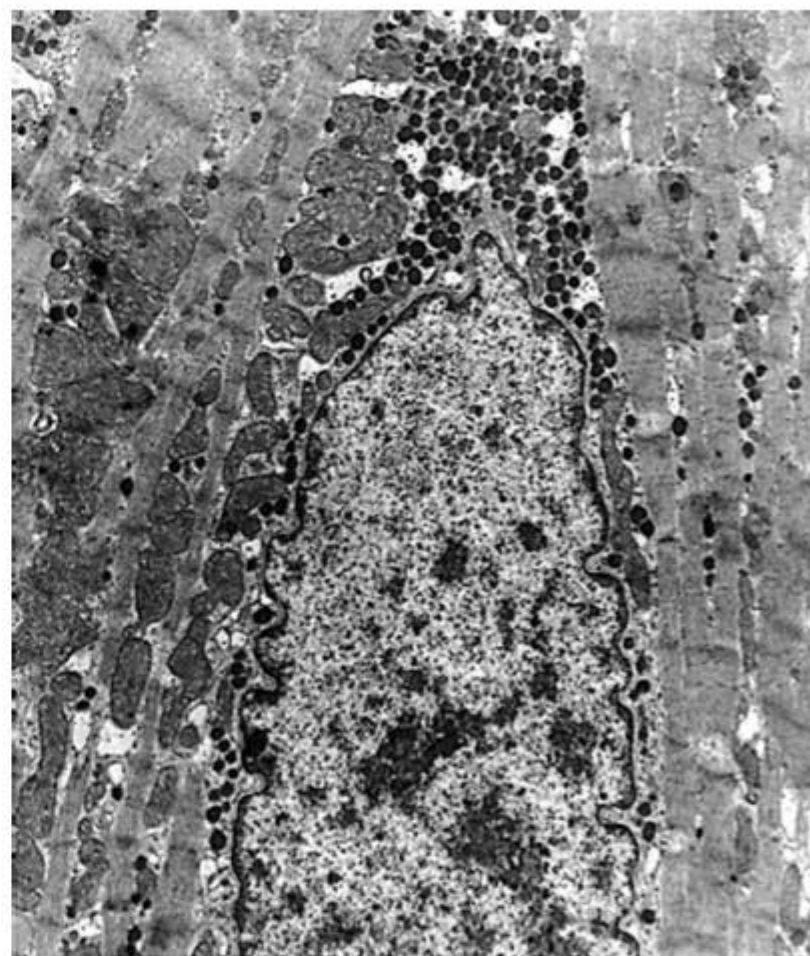



Figura 10.28 Esta micrografia eletrônica mostra parte de uma célula de músculo cardíaco atrial, com grânulos que contêm hormônio natriurético que aumenta a eliminação de sódio pela urina e baixa a pressão arterial. (Cortesia do Prof. J.C. Nogueira.)

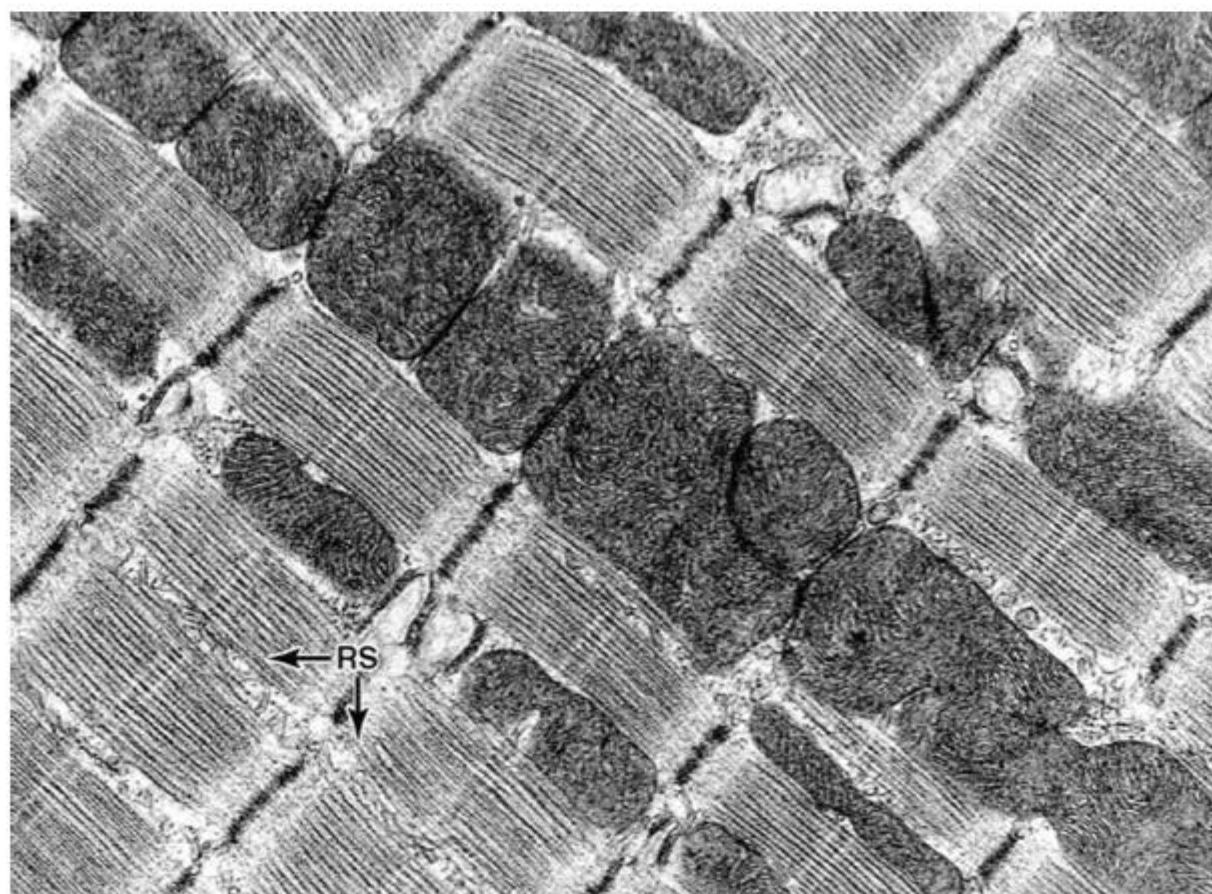



Figura 10.27 Micrografia eletrônica de corte longitudinal de músculo cardíaco. Observe a estriação e a alternância entre feixes de miofilamentos e mitocôndrias ricas em cristas e muito elétron-densas. Note também o retículo sarcoplasmático, uma especialização do retículo endoplasmático liso (RS). (30.000×.)

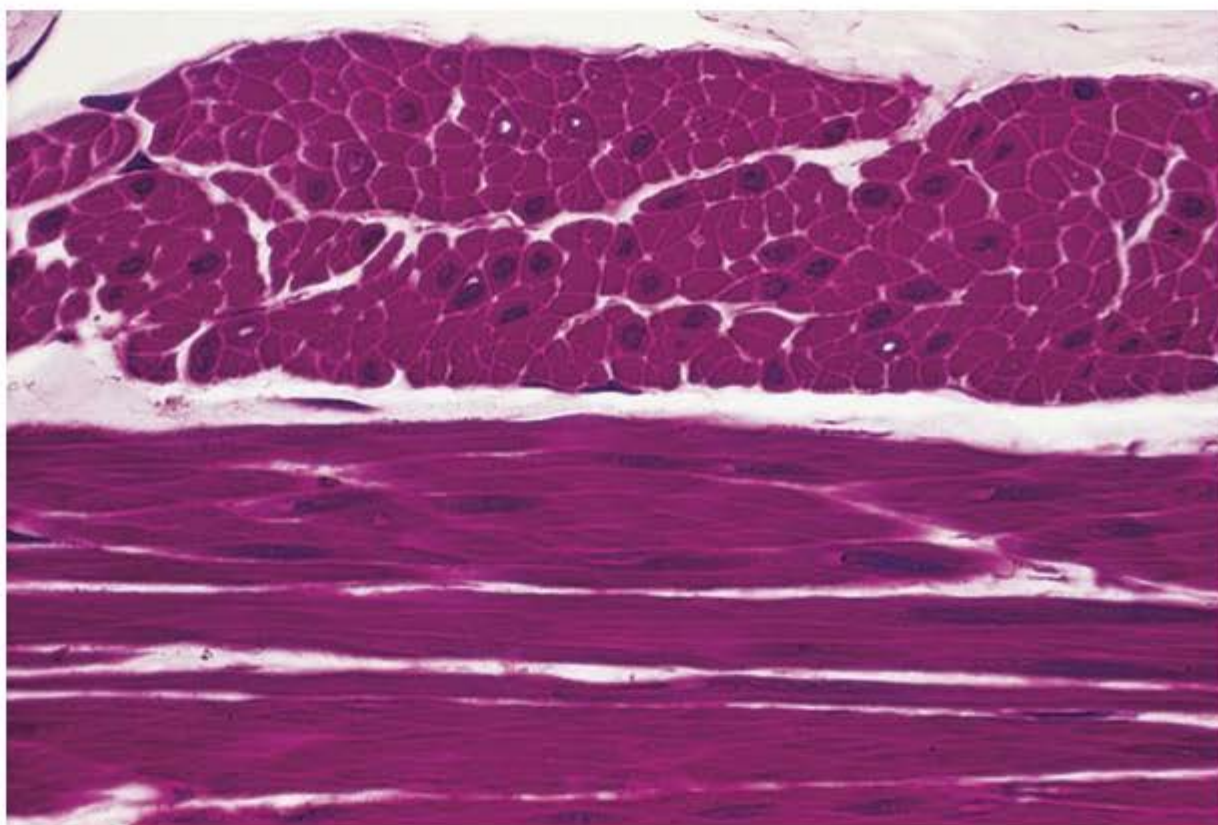



Figura 10.29 Fotomicrografia de células musculares lisas em corte transversal (*acima*) e em corte longitudinal (*embaixo*). Note que os núcleos se localizam no centro das células. Os núcleos de muitas células não foram incluídos no corte. (Coloração pela pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

combinadas com um radical fosfato, quando se estiram em filamento. Nos outros tecidos musculares a miosina é do tipo I e existe permanentemente estirada, constituindo os filamentos grossos.

A contração nas células musculares lisas ocorre da seguinte maneira:

- Sob o estímulo do sistema nervoso autônomo, íons Ca^{2+} migram do meio extracelular para o sarcoplasma (citosol) através de canais da membrana plasmática especializados para o transporte desses íons. No músculo liso não existe retículo sarcoplasmático, que é um depósito de cálcio nos outros dois tipos de tecido muscular
- Os íons Ca^{2+} se combinam com as moléculas de calmodulina, uma proteína com afinidade para estes íons. O complexo calmodulina–Ca^{2+} ativa a enzima quinase da cadeia leve da miosina II. A enzima ativada fosforila as moléculas de miosina II. Uma vez fosforiladas, essas moléculas se distendem, tomando a forma filamentosa, deixam descobertos os sítios que têm atividade de ATPase e se combinam com a actina. Essa combinação libera energia do ATP, que promove a deformação da

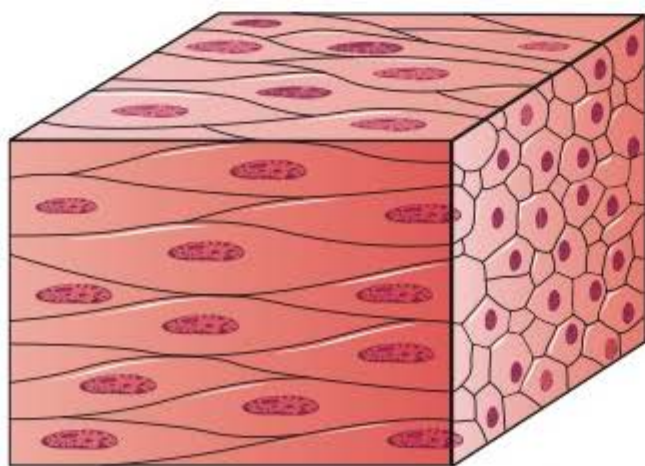



Figura 10.30 Esquema tridimensional de um pedaço de músculo liso. As células são circundadas por fibras reticulares, que prendem as células umas às outras. Observe que, no corte transversal, as células apresentam diferentes diâmetros (conforme a altura em que foram cortadas) e que em muitas o corte não apanhou os núcleos.

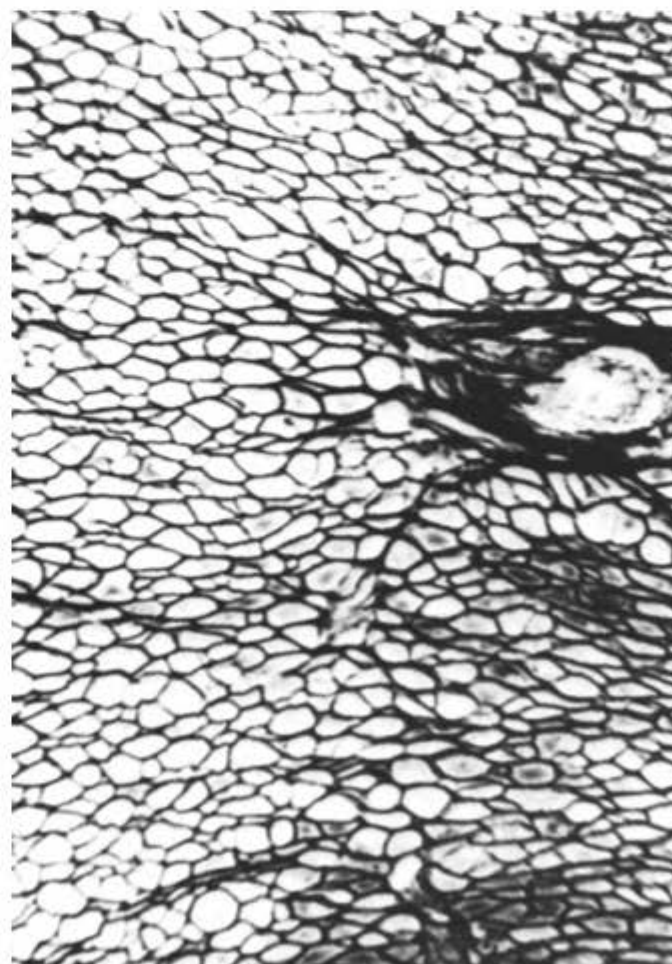



Figura 10.31 Fotomicrografia de corte transversal de músculo liso impregnado pela prata para demonstrar fibras reticulares. Essas fibras formam uma trama que envolve as células musculares, que não se coram pela técnica empregada. *À direita*, vê-se uma arteríola envolvida por fibras colágenas.

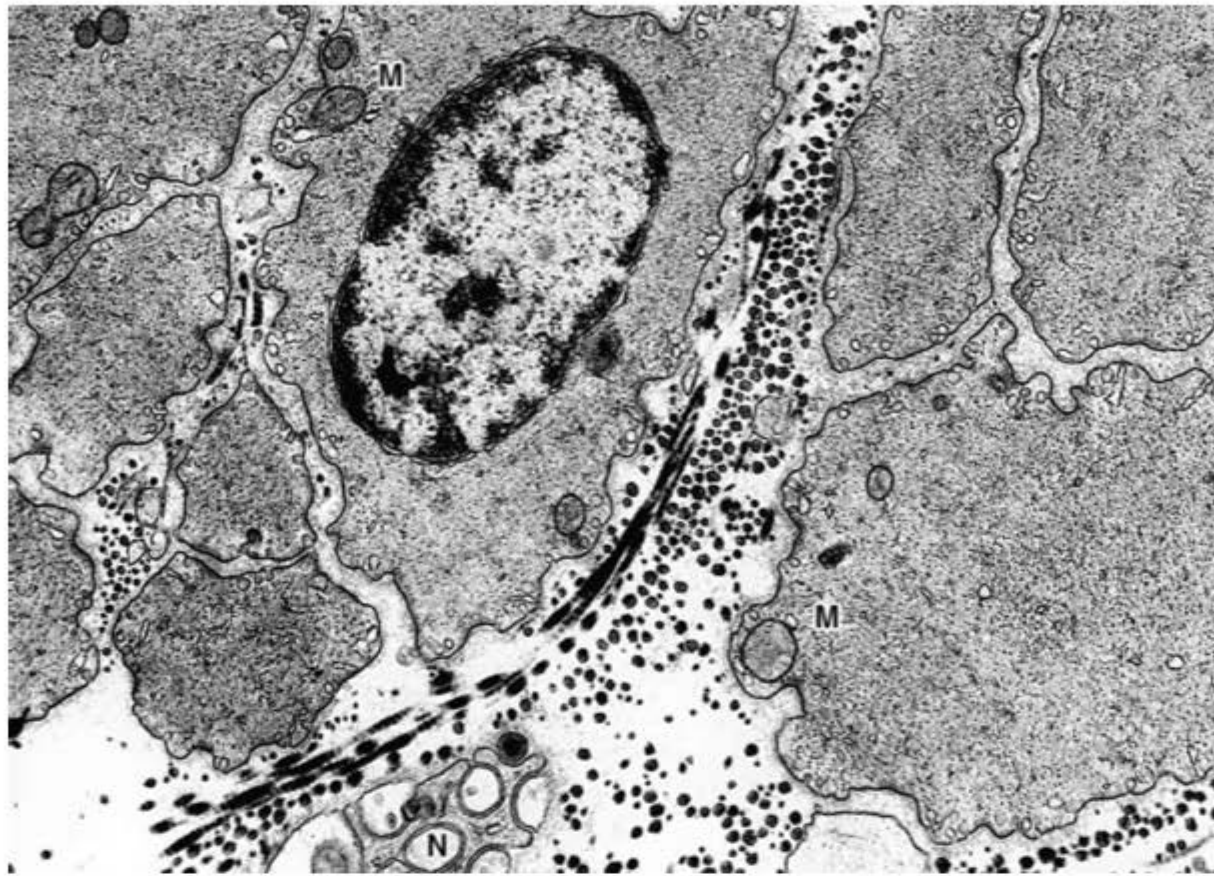



Figura 10.32 Elétron-micrografia de corte transversal de músculo liso. Observe o diâmetro variável das células, conforme a posição em que foram cortadas, a abundância de vesículas citoplasmáticas logo abaixo da membrana plasmática e a relativa escassez de mitocôndrias (M). Entre as células, fibras de colágeno (fibras reticulares) cortadas transversal ou obliquamente. *Abaixo*, um pequeno nervo amielínico (N). (27.500×.)

cabeça da molécula de miosina II e o deslizamento dos filamentos de actina e de miosina II uns sobre os outros, como ocorre nos dois outros tipos de tecido muscular. Estas proteínas motoras (actina e miosina II) estão ligadas a filamentos intermediários de desmina e de vimentina que, por sua vez, prendem-se aos corpos densos da membrana da célula. Isso provoca a contração da célula como um todo (Figura 10.33). Os corpos densos contêm α-actinina e são comparáveis às linhas Z dos músculos esquelético e cardíaco.

Outros fatores além dos íons cálcio ativam a quinase da cadeia leve da miosina II e assim estimulam a contração das células musculares lisas. A contração pode ser promovida pelo aumento sarcoplasmático de AMP-cíclico (cAMP), que ativa a quinase da cadeia leve da miosina II e a fosforilação dessa miosina. Alguns hormônios sexuais atuam dessa maneira sobre o músculo liso do útero. Os estrógenos, combinando-se com receptores específicos, aumentam o teor de cAMP nas células musculares lisas do útero, estimulando a contração, enquanto a progesterona tem efeito oposto: ativa receptores que diminuem o teor de cAMP e relaxa o músculo liso do útero.

A célula muscular lisa, além da sua capacidade contrátil, pode também sintetizar colágeno do tipo III (fibras reticulares), fibras elásticas e proteoglicanos. Quando estão em intensa atividade sintética estas células apresentam o retículo endoplasmático granuloso desenvolvido.

O músculo liso recebe fibras do sistema nervoso simpático e do parassimpático, porém não exibe as junções neuromusculares elaboradas (placas motoras) que ocorrem apenas no músculo esquelético. Frequentemente os axônios

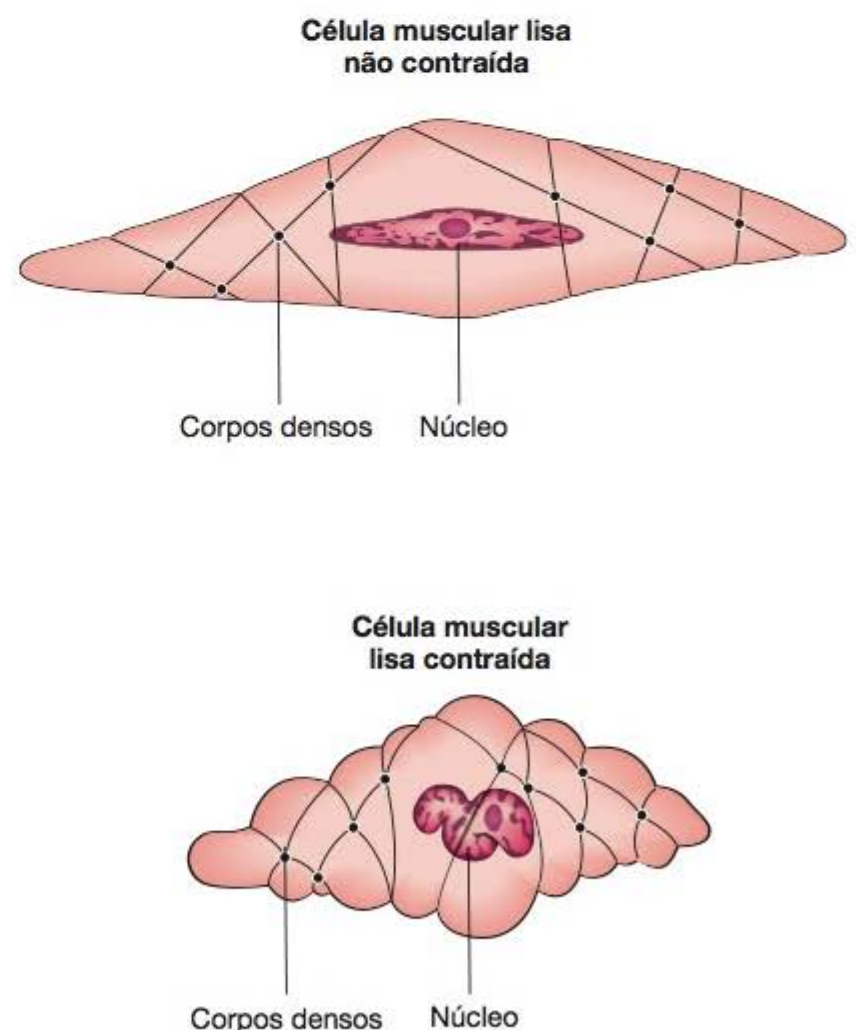



Figura 10.33 Desenhos que mostram a célula muscular lisa distendida e contraída. Filamentos citoplasmáticos se inserem nos corpos densos da membrana celular e nos intracitoplasmáticos. A contração desses filamentos se transmite à membrana celular, diminuindo o tamanho da célula muscular lisa e promovendo a contração do músculo como um todo, devido aos mecanismos que unem as células musculares umas às outras. Durante a contração, o núcleo celular se deforma passivamente.

formam dilatações entre as células musculares lisas. Essas dilatações contêm vesículas sinápticas com os neurotransmissores acetilcolina (terminações colinérgicas) ou norepinefrina (terminações adrenérgicas). Algumas dessas dilatações axônicas estão muito próximas (10 a 20 nm) da célula muscular, porém há dilatações localizadas a uma distância de 100 nm ou mais. As terminações nervosas adrenérgicas e colinérgicas atuam de modo antagônico, estimulando ou deprimindo a atividade contrátil do músculo. Em alguns órgãos as terminações colinérgicas estimulam e as adrenérgicas inibem a contração, enquanto em outros ocorre o contrário. O grau de controle do sistema nervoso autônomo sobre os músculos lisos é muito variável. A musculatura lisa do trato digestivo se contrai em ondas lentas. Por outro lado, o músculo liso da íris do globo ocular se contrai ou relaxa de modo muito rápido e preciso. O diâmetro da pupila se adapta com extrema rapidez às variações na intensidade luminosa.

▶ Regeneração do tecido muscular

No adulto, os três tipos de tecido muscular exibem diferenças na capacidade regenerativa após uma lesão que produza destruição parcial do músculo.

O músculo cardíaco não se regenera. Nas lesões do coração, como nos infartos, por exemplo, as partes destruídas são invadidas por fibroblastos que produzem fibras colágenas, formando uma cicatriz de tecido conjuntivo denso.

Embora os núcleos das fibras musculares esqueléticas não se dividam, o músculo tem uma pequena capacidade de reconstituição. Admite-se que as **células satélites** sejam responsáveis pela regeneração do músculo esquelético. Essas células são mononucleadas, fusiformes, dispostas paralelamente às fibras musculares dentro da lâmina basal que envolve as fibras e só podem ser identificadas ao microscópio eletrônico. São consideradas mioblastos inativos. Após uma lesão ou outro estímulo, as células satélites tornam-se ativas, proliferam por divisão mitótica e se fundem umas às outras para formar novas fibras musculares esqueléticas. As células satélites também entram em mitose quando o músculo é submetido a exercício intenso. Neste caso elas se fundem com as fibras musculares preexistentes, contribuindo para a hipertrofia do músculo.

O músculo liso é capaz de uma resposta regenerativa mais eficiente. Ocorrendo lesão, as células musculares lisas que permanecem viáveis entram em mitose e reparam o tecido destruído. Na regeneração do tecido muscular liso da parede dos vasos sanguíneos há também a participação dos **pericitos** (ver Capítulo 11), que se multiplicam por mitose e originam novas células musculares lisas.

▶ Bibliografia

Campion DR: The muscle satellite cell: A review. *Int Rev Cytol* **87**:225, 1984.

Cantin M, Genest J: The heart as an endocrine gland. *Sci Am* (Feb) **254**:76, 1986.

Cohen C: The protein switch of muscle contraction. *Sci Am* **233**:36, Nov 1975.

Davies KE: Dystrophin-associated proteins and muscular dystrophies. *Sci & Med* **8**(6):308, Nov-Dec 2002.

Grounds MD: Age-associated changes in the response of skeletal muscle cells to exercise and regeneration. *Ann NY Acad Sci* **854**:78, 1998.

Huxley HE: Molecular basis of contraction in cross-striated muscles and relevance to motile mechanisms in other cells. In: *Muscle and Nonmuscle Motility*. Vol 1. Stracher A (editor). Academic Press, 1983.

Karp G: *Cell and Molecular Biology*, John Wiley & Sons, 1996.

Sommer JR, Johnson EA: A comparative study of Purkinje fibers and ventricular fibers. *J Cell Biol* **36**:497, 1968.

Vierck J *et al.*: Satellite cell regulation following myotrauma caused by resistance exercise. *Cell Biol Intl* **24**:263, 2000.

Yan Z: Skeletal muscle adaptation and cell cycle regulation. *Exercise and Sport Sciences Reviews* **28**(1):24, 2000.

11 Sistema Circulatório

▸ Introdução

O sistema circulatório abrange o sistema vascular sanguíneo e o sistema vascular linfático. O sistema vascular sanguíneo é composto pelas seguintes estruturas: coração, artérias, vasos capilares e veias.

O **coração** é um órgão cuja função é bombear o sangue através dos vasos sanguíneos.

As **artérias** consistem em uma série de vasos que se tornam menores à medida que se ramificam, e sua função é levar o sangue, com nutrientes e oxigênio, do coração para os tecidos.

Os vasos **capilares** são vasos sanguíneos muito delgados que constituem uma rede complexa de tubos muito delgados. Através de suas paredes ocorre grande parte do intercâmbio entre o sangue e os tecidos adjacentes.

As **veias** resultam da convergência dos vasos capilares em um sistema de canais que se torna cada vez mais calibroso à medida que se aproxima do coração, para onde transporta o sangue proveniente dos tecidos.

O sistema circulatório é, portanto, um sistema fechado no interior do qual o sangue circula continuamente.

O **sistema vascular linfático** inicia-se nos vasos **capilares linfáticos situados nos tecidos. São** túbulos de fundo cego que se juntam para formar tubos de diâmetro crescente; os vasos maiores deste sistema terminam no **sistema vascular sanguíneo**, desembocando em grandes veias na região próxima ao coração. Uma das funções do sistema linfático é retornar ao sangue o fluido contido nos espaços intersticiais.

A superfície interna de todos os vasos sanguíneos e linfáticos é revestida por uma única camada de epitélio pavimentoso, originado do mesênquima, denominado **endotélio**.

É comum dividir o sistema circulatório em vasos da **macrocirculação**, vasos mais calibrosos e responsáveis por transportar sangue aos órgãos e levar sangue de volta ao coração (artérias e veias de vários calibres), e vasos da **microcirculação**, vasos com menos de 100 μm e visíveis somente ao microscópio (arteríolas, capilares e vênulas pós-capilares) (Figura 11.1). Os vasos da microcirculação são particularmente importantes nos processos de intercâmbio entre o sangue e os tecidos circum-adjacentes, tanto em condições normais como nos processos inflamatórios.

▸ Tecidos que compõem a parede dos vasos

Do ponto de vista dos tecidos que a constituem, a parede dos vasos é formada pelos seguintes componentes estruturais básicos: o **epitélio** chamado de **endotélio**, o **tecido muscular** e o **tecido conjuntivo**. A associação desses tecidos forma as **camadas** ou **túnicas** dos vasos sanguíneos. A quantidade e a organização desses tecidos no sistema circulatório são influenciadas por **fatores mecânicos**, representados primariamente pela pressão sanguínea, e **fatores metabólicos**, que refletem a necessidade local dos tecidos. Todos esses tecidos são encontrados em diferentes proporções na parede dos vasos, exceto nos capilares e nas vênulas pós-capilares, nos quais os únicos elementos estruturais representados são o endotélio e sua membrana basal.

▪ Endotélio

O endotélio é um tipo especial de epitélio que forma uma barreira semipermeável interposta entre dois compartimentos do meio interno: o plasma sanguíneo e o fluido intersticial (Figura 11.2). O endotélio é altamente diferenciado para mediar e monitorar ativamente as extensas trocas bidirecionais de pequenas moléculas e, ao mesmo tempo, restringir o transporte de macromoléculas.

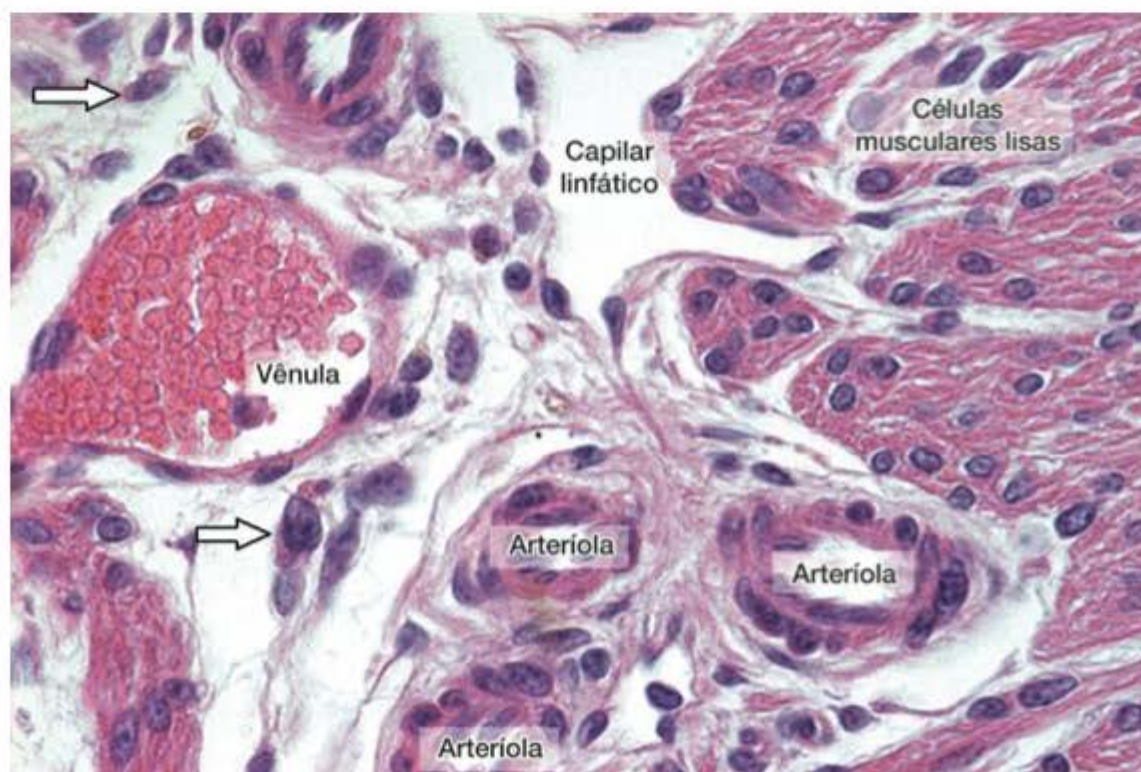



Figura 11.1 Pequenos vasos sanguíneos da microvascularização (arteríolas e vênulas) envolvidos por componentes do tecido conjuntivo. As *setas* apontam fibroblastos. Note, no lado *direito* da figura, células musculares lisas cortadas transversalmente. (Coloração: HE. Pequeno aumento.)

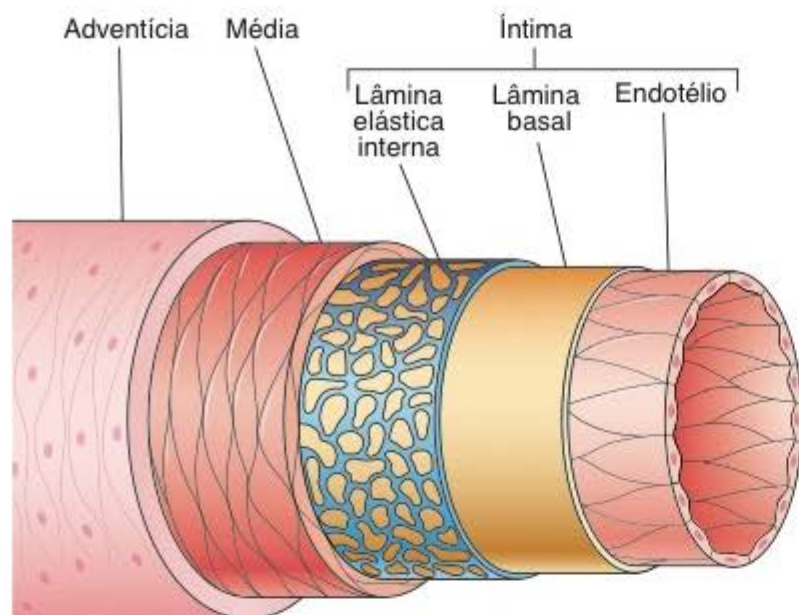



Figura 11.2 Diagrama de uma artéria muscular de médio calibre, mostrando suas camadas. Embora nas preparações histológicas habituais as camadas apareçam mais espessas do que o mostrado aqui, o desenho representa a arquitetura do vaso *in vivo*. No momento da morte, a artéria sofre uma intensa constrição e, por conseguinte, o lúmen do vaso torna-se reduzido, a membrana elástica interna ondula e a túnica muscular torna-se mais espessa.

As células endoteliais são funcionalmente diversas de acordo com o vaso que elas revestem. Os vasos capilares são frequentemente chamados vasos de troca, uma vez que é nestes locais que são transferidos oxigênio, gás carbônico, água, solutos, macromoléculas, substratos e metabólitos do sangue para os tecidos e dos tecidos para o sangue. Além de seu papel nas trocas entre o sangue e os tecidos, as células endoteliais executam várias outras funções, como:

- Conversão de angiotensina I para angiotensina II (ver Capítulo 19)
- Conversão de bradicinina, serotonina, prostaglandinas, norepinefrina (noradrenalina), trombina etc., em compostos biologicamente inertes
- Lipólise de lipoproteínas por enzimas localizadas na superfície das células endoteliais, para transformá-las em triglicerídios e colesterol (substratos para síntese de hormônios esteroides e para a estrutura da membrana)
- Produção de fatores vasoativos que influenciam o tônus vascular, como as endotelinas, os agentes vasoconstritivos, como óxido nítrico, e os fatores de relaxamento.

Fatores de crescimento, como VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular), têm papel central na formação do sistema vascular durante o desenvolvimento embrionário, na regulação do crescimento capilar em condições normais e patológicas em adultos e na manutenção da normalidade da vascularização.

Músculo liso

O tecido muscular liso faz parte de todos os vasos sanguíneos com exceção dos capilares e vênulas pericíticas. As **células musculares lisas** estão na túnica média dos vasos, onde se organizam em camadas helicoidais. Cada célula muscular é envolta por uma lâmina basal e por uma quantidade variável de tecido conjuntivo produzido por elas próprias. As células musculares lisas vasculares, principalmente em arteríolas e pequenas artérias, são frequentemente conectadas por junções comunicantes (*gap*).

Histologia aplicada

O endotélio também tem uma ação antitrombogênica, impedindo a coagulação de sangue. Quando, por exemplo, células endoteliais são danificadas por lesões provocadas pela aterosclerose, o tecido conjuntivo subendotelial é exposto, induzindo a agregação de plaquetas sanguíneas. Essa agregação inicia uma cascata de eventos que dão origem à fibrina, a partir do fibrinogênio do sangue.

Dessa maneira, um coágulo intravascular, ou trombo, é formado e pode crescer até obstruir completamente o fluxo vascular local. Porções de massa sólida podem separar-se do trombo e ser levadas pelo sangue, podendo obstruir vasos sanguíneos distantes por um processo chamado embolia. Em ambos os casos, pode ocorrer parada do fluxo vascular, constituindo-se em uma potencial condição de ameaça à vida. Desse modo, a integridade da camada endotelial, que impossibilita o contato entre plaquetas e o tecido conjuntivo subendotelial, é um mecanismo antitrombogênico importante (ver Capítulo 12).

Tecido conjuntivo

Componentes do **tecido conjuntivo** são encontrados nas paredes dos vasos sanguíneos em quantidade e proporção que varia de acordo com as suas necessidades funcionais. **Fibras colágenas**, um elemento abundante na parede do sistema vascular, são encontradas entre as células musculares, na camada adventícia e também na camada subepitelial de alguns vasos. Os colágenos dos tipos IV, III e I são encontrados nas membranas basais, túnica média e adventícia, respectivamente. Fibras elásticas fornecem a resistência ao estiramento promovido pela expansão da parede dos vasos. Essas fibras predominam nas grandes artérias, nas quais se organizam em lamelas paralelas regularmente distribuídas entre as células musculares em toda a espessura da camada média. A **substância fundamental** forma um gel heterogêneo nos espaços extracelulares da parede dos vasos. Ela contribui com as propriedades físicas da parede dos vasos e, provavelmente, afeta a difusão e permeabilidade através da parede. A concentração de glicosaminoglicanos é mais alta nas paredes das artérias do que nas das veias.

Histologia aplicada

Durante o envelhecimento, a matriz extracelular torna-se desorganizada em consequência do aumento da secreção dos colágenos tipo I e III e de alguns glicosaminoglicanos. Alterações na conformação molecular da elastina e outras glicoproteínas também ocorrem e podem facilitar a deposição de liproteínas e cálcio nos tecidos, com subsequente calcificação. Modificações de componentes da matriz extracelular associadas a outros fatores mais complexos podem levar à formação de placas de ateroma na parede dos vasos sanguíneos.

▸ Plano estrutural e componentes dos vasos sanguíneos

A maioria dos vasos têm características estruturais em comum e mostram um plano geral de construção. Entretanto, o mesmo tipo de vaso apresenta variações estruturais ao longo de seu percurso. Dessa maneira, a distinção entre os tipos diferentes de vasos nem sempre é muito clara, uma vez que a transição de um tipo de vaso para outro se faz gradualmente.

Os vasos sanguíneos são normalmente compostos das seguintes camadas ou túnicas, como mostrado nas Figuras 11.2 e 11.3: túnica íntima, túnica média e túnica adventícia.

▪ Túnica íntima

A íntima apresenta uma camada de células endoteliais apoiada em uma camada de tecido conjuntivo frouxo, a **camada subendotelial**, a qual pode conter, ocasionalmente, células musculares lisas. Em artérias, a túnica íntima está separada da túnica média por uma lâmina elástica interna, a qual é o componente mais externo da íntima. Esta lâmina, composta principalmente de elastina, contém aberturas (fenestras) que possibilitam a difusão de substâncias para nutrir células situadas mais profundamente na parede do vaso. Como resultado da ausência de pressão sanguínea e da contração do vaso por ocasião da morte, a lâmina elástica interna das artérias geralmente apresenta um aspecto ondulado nos cortes histológicos (Figuras 11.2 e 11.3).

▪ Túnica média

A média consiste principalmente de camadas concêntricas de células musculares lisas organizadas helicoidalmente (Figuras 11.2 e 11.3). Interpostas entre as células musculares lisas existem quantidades variáveis de matriz extracelular composta de fibras e lamelas elásticas, fibras reticulares (colágeno do tipo III), proteoglicanos e glicoproteínas. As células musculares lisas são as responsáveis pela produção dessas moléculas da matriz extracelular. Nas artérias do tipo elástico a maior parte da túnica média é ocupada por lâminas de material elástico. Em artérias musculares menos calibrosas, a túnica média contém uma lâmina elástica externa no limite com a túnica adventícia.

▪ Túnica adventícia

A adventícia consiste principalmente em colágeno do tipo I e fibras elásticas (Figuras 11.2 e 11.3). A camada adventícia torna-se gradualmente contínua com o tecido conjuntivo do órgão pelo qual o vaso sanguíneo está passando.

Vasa vasorum

Vasos grandes normalmente contêm *vasa vasorum* (vasos dos vasos) que são arteríolas, capilares e vênulas que se ramificam profusamente na adventícia e, em menor quantidade, na porção externa da média. Os *vasa vasorum* proveem a adventícia e a média de metabólitos, uma vez que, em vasos maiores, as camadas são muito espessas para serem nutridas somente por difusão a partir do sangue que circula no lúmen do vaso. *Vasa vasorum* são mais frequentes em veias que em artérias (Figuras 11.3 e 11.7). Em artérias de diâmetro intermediário e grande, a íntima e a região mais interna da média são destituídas de *vasa vasorum*. Essas camadas recebem oxigênio e nutrição por difusão do sangue que circula no lúmen do vaso.

▪ Inervação

A maioria dos vasos sanguíneos que contêm músculo liso nas suas paredes é provida por uma rede profusa de fibras não mielínicas da inervação simpática (nervos vasomotores) cujo neurotransmissor é a norepinefrina. Descarga de norepinefrina por essas terminações nervosas resulta em vasoconstrição. Uma vez que as terminações nervosas eferentes geralmente não penetram a túnica média das artérias, o neurotransmissor precisa difundir-se por uma dis-

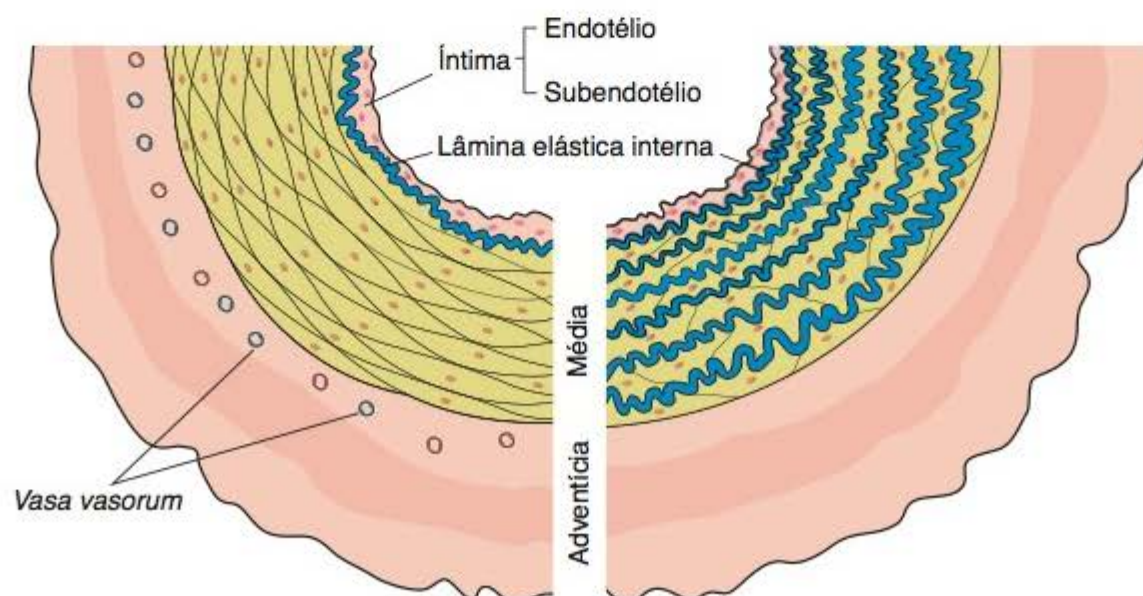



Figura 11.3 Diagramas de uma artéria muscular de um preparado histológico corado por hematoxilina-eosina (HE) (*esquerda*) e de uma artéria elástica corada pelo método de Weigert para estruturas elásticas (*direita*). A túnica média de uma artéria muscular contém predominantemente músculo liso, enquanto a túnica média das artérias elásticas é formada por camadas de músculo liso intercaladas por lâminas elásticas. A camada adventícia e a porção externa da média contêm vasos sanguíneos pequenos (*vasa vasorum*) e fibras elásticas e colágenas.

tância de vários micrômetros para poder atingir as células musculares lisas da túnica média. Esses neurotransmissores atuam abrindo espaços entre as junções intercelulares das células musculares lisas da média, e dessa maneira a resposta ao neurotransmissor propaga-se para as células musculares das camadas mais internas dessa túnica.

Em veias, as terminações nervosas alcançam as túnicas adventícia e média, mas a densidade total das terminações nervosas é menor do que aquela encontrada nas artérias. As artérias de músculos esqueléticos também recebem uma provisão de terminações nervosas vasodilatadoras do tipo colinérgico. A liberação de acetilcolina por essas terminações colinérgicas leva as células endoteliais a produzir óxido nítrico, o qual se difunde através das células musculares lisas e vai ativar o sistema de mensageiros intracelulares, GMP cíclico. As células musculares então relaxam, e o lúmen do vaso é dilatado. As terminações nervosas aferentes (sensoriais) das artérias incluem os barorreceptores (receptores de pressão), o seio carotídeo e o arco da aorta, como também quimiorreceptores da carótida e corpos aórticos.

▶ Estrutura e funções dos vasos sanguíneos

Para fins didáticos, os vasos sanguíneos arteriais são classificados de acordo com o seu diâmetro em grandes artérias elásticas, artérias de diâmetro médio ou artérias musculares e arteríolas.

▪ Grandes artérias elásticas

As grandes artérias elásticas contribuem para estabilizar o fluxo sanguíneo. As artérias elásticas incluem a aorta e seus grandes ramos. Estes vasos têm cor amarelada decorrente do acúmulo de elastina na túnica média (Figuras 11.3 e 11.4). A íntima, rica em fibras elásticas, é mais espessa que a túnica correspondente de uma artéria muscular. Uma lâmina elástica interna, embora presente, não pode ser facilmente distinguida das demais lâminas elásticas existentes entre as camadas musculares que se seguem. A túnica

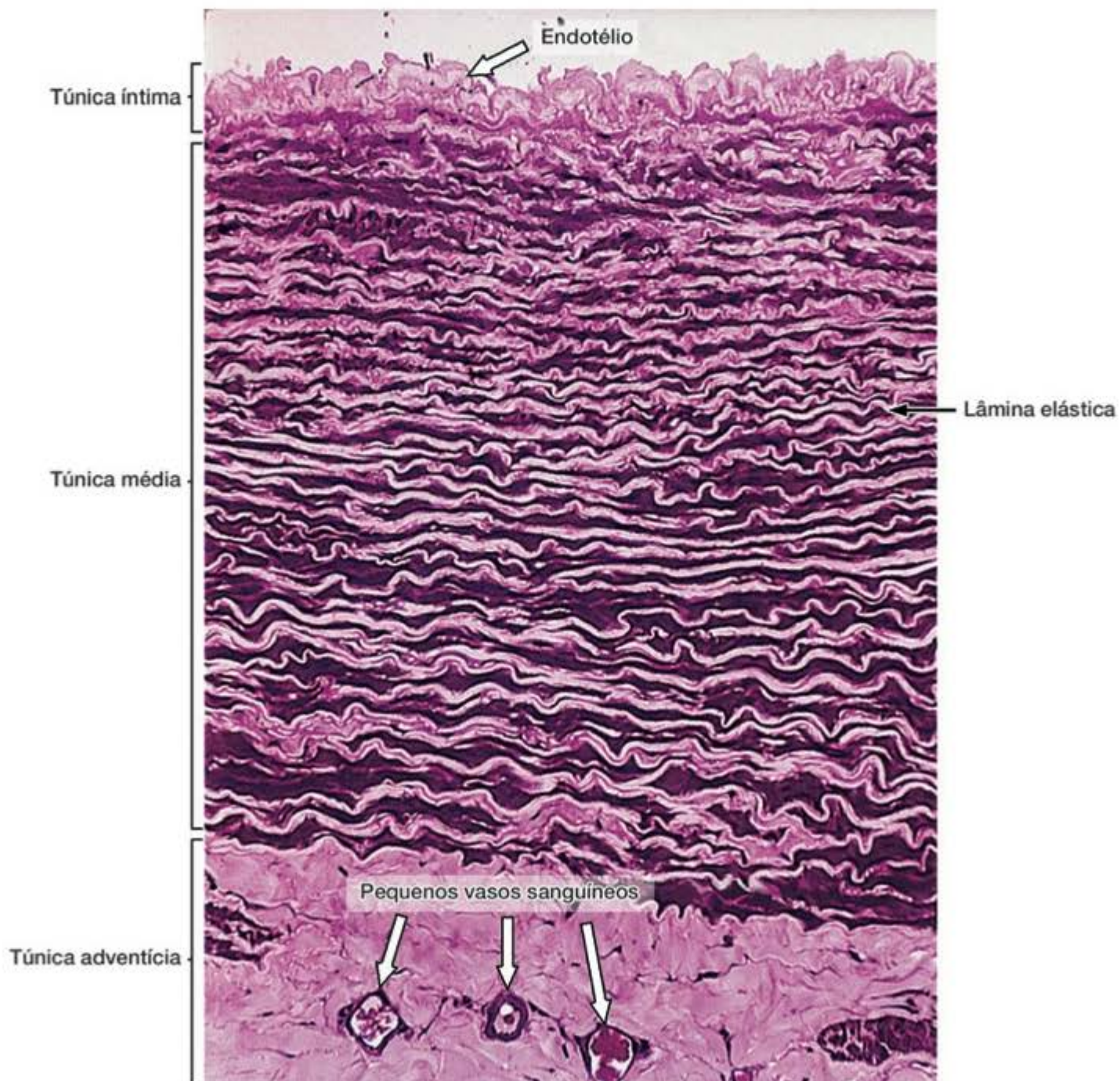



Figura 11.4 Corte transversal que mostra parte de uma artéria elástica (artéria de grande calibre) exibindo uma túnica média bem desenvolvida contendo várias lâminas elásticas. As *setas* apontam *vasa vasorum* da túnica adventícia. (Coloração: pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.)

média consiste em uma série de lâminas elásticas perfuradas, concentricamente organizadas, cujo número aumenta com a idade (há em torno de 40 lâminas no recém-nascido e 70 no adulto). Entre as lâminas elásticas situam-se células musculares lisas, fibras de colágeno, proteoglicanos e glicoproteínas. A túnica adventícia é relativamente pouco desenvolvida.

A túnica média das grandes artérias contém várias lâminas elásticas que contribuem para a importante função de tornar o fluxo de sangue mais uniforme. Durante a contração ventricular (sístole), a lâmina elástica das grandes artérias está distendida e reduz a variação da pressão. Durante relaxamento ventricular (diástole), a pressão no ventrículo cai para níveis muito baixos, mas a propriedade elástica das grandes artérias ajuda a manter a pressão arterial. Como consequência, a pressão arterial e a velocidade do sangue diminuem e se tornam menos variáveis à medida que se distanciam do coração (Figura 11.5).

Corpos carotídeos

Corpos carotídeos são pequenos quimiorreceptores sensíveis à concentração de dióxido de carbono e oxigênio no sangue, encontrados perto da bifurcação da artéria carótida comum. Essas estruturas são ricamente irrigadas por vasos capilares fenestrados que envolvem as células do tipo I e as do tipo II. As células do tipo II são células de suporte, enquanto as células do tipo I contêm numerosas vesículas que armazenam dopamina, serotonina e epinefrina (Figura 11.6A e B). A maioria dos nervos do corpo carotídeo são fibras aferentes (levam impulsos ao sistema nervoso central). Os corpos carotídeos são sensíveis à baixa tensão de oxigênio, à alta concentração de gás carbônico e ao baixo pH do sangue arterial. É ainda controverso se são as terminações nervosas aferentes ou as células do tipo I os principais elementos quimiorreceptores. Os corpos aórticos estão localizados no arco da aorta, são estruturalmente semelhantes ao corpo carotídeo e, possivelmente, têm funções semelhantes.

Histologia aplicada

As artérias sofrem mudanças progressivas e graduais do nascimento até a morte, e é difícil estabelecer o ponto em que os processos normais do desenvolvimento terminam e o ponto em que os processos de involução começam. Cada artéria exibe seu próprio padrão de envelhecimento.

Lesões ateroscleróticas são caracterizadas por espessamentos focais da íntima, pela proliferação das células musculares lisas e de elementos celulares e extracelulares do tecido conjuntivo, pelo depósito de colesterol nas células musculares lisas e em macrófagos. Quando fortemente carregadas com lipídio, essas células são chamadas de células espumosas e formam placas de gordura visíveis macroscopicamente que caracterizam a aterosclerose. Essas alterações podem estender-se até a porção interna da túnica média, e o espessamento pode tornar-se tão desenvolvido a ponto de obstruir o lúmen do vaso. As artérias coronárias estão entre as que apresentam maior predisposição para desenvolver a aterosclerose. Acredita-se que o espessamento uniforme da íntima seja um fenômeno normal do envelhecimento.

Certas artérias irrigam áreas definidas de órgãos específicos, e a obstrução do suprimento de sangue resulta em necrose (morte de tecidos por processo patológico). Esses infartos acontecem comumente no coração, nos rins, no cérebro e em alguns outros órgãos. Em outras regiões (como a pele), as anastomoses arteriais são frequentes, e a obstrução de uma artéria não conduz à necrose de tecido, porque o fluxo de sangue é mantido.

Quando a túnica média de uma artéria é debilitada por um defeito embrionário, doença ou lesão, a parede da artéria pode dilatar-se extensivamente. Quando este processo de dilatação progride, pode transformar-se em um aneurisma. A ruptura do aneurisma tem consequências graves e pode causar a morte.

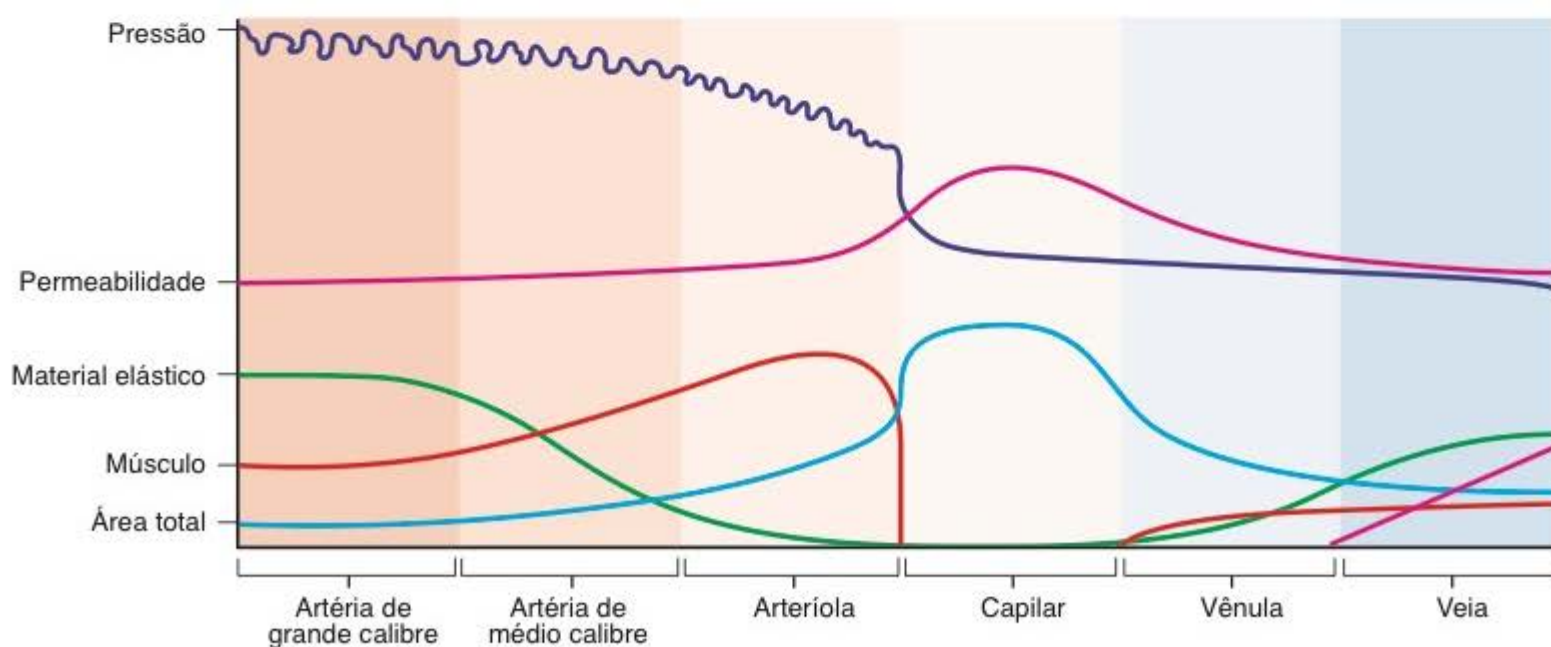



Figura 11.5 Gráfico que mostra a relação entre as características da circulação sanguínea (*em cima*) e a estrutura dos vasos sanguíneos (*embaixo*). A pressão do sangue arterial e a rapidez do fluxo diminuem e se tornam mais constantes à medida que se distanciam do coração. Essa diminuição coincide com a redução do número de fibras elásticas e o aumento no número de células musculares nas artérias. O gráfico ilustra as mudanças graduais na estrutura dos vasos e suas propriedades biofísicas. (Reproduzida, com autorização, de Cowdry IV: *Textbook of Histology*. Lea & Febiger, 1944.)

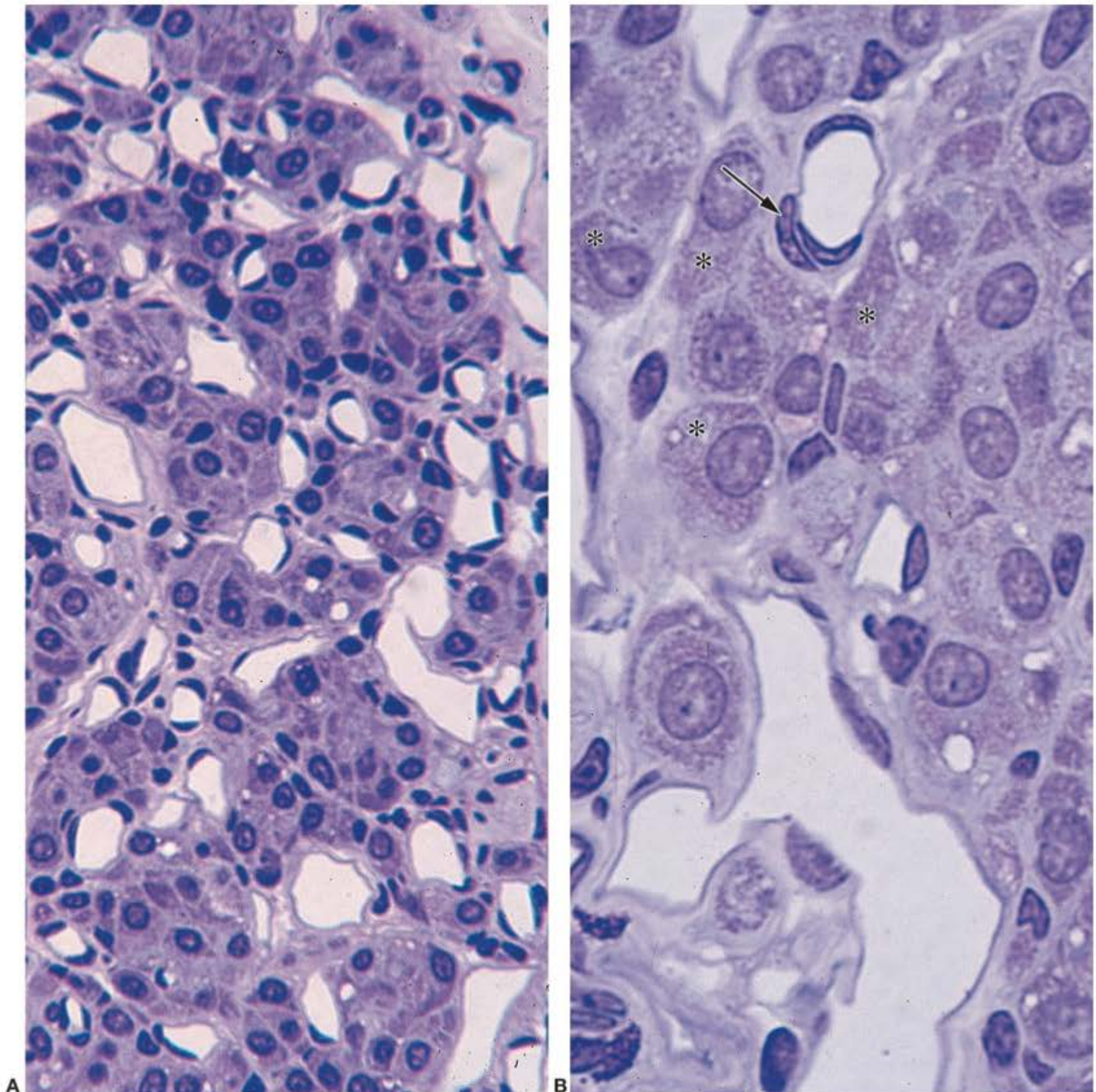



Figura 11.6 Ambas as fotomicrografias (**A** e **B**) são cortes de um corpo carotídeo. Esta estrutura é altamente vascularizada e sensível à hipoxia. Os espaços claros, aparentemente vazios, em A correspondem a pequenos vasos sanguíneos. Suas células principais têm grânulos (*) com porção central densa contendo catecolaminas e são envolvidas por células de sustentação semelhantes às células da glia. A *seta* indica um pericito envolvendo o endotélio de um capilar sanguíneo. (Coloração: pararrosanilina-azul de toluidina. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

Seio carotídeo

Seios carotídeos são pequenas dilatações das artérias carótidas internas. Esses seios contêm barorreceptores que detectam variações na pressão sanguínea e transmitem esta informação ao sistema nervoso central. A camada média da parede arterial é mais delgada nos seios carotídeos e responde a mudanças na pressão sanguínea. A camada íntima e a adventícia são muito ricas em terminações nervosas. Os impulsos dos nervos aferentes são processados pelo cérebro de modo a controlar a vasoconstrição e a manter a pressão sanguínea normal.

Artérias (musculares) médias

Artérias musculares de diâmetro médio contêm a túnica média formada essencialmente por células musculares lisas. Nas artérias musculares (Figuras 11.2 e 11.3) a íntima tem uma camada subendotelial um pouco mais espessa do que a das arteríolas. A lâmina elástica interna, o componente mais externo da íntima, é proeminente (Figura 11.7), e a túnica média pode conter até 40 camadas de células musculares lisas. Essas células são entremeadas por um número variado de lamelas elásticas (dependendo do tamanho do vaso), como também por fibras reticulares e proteoglicanos, todos

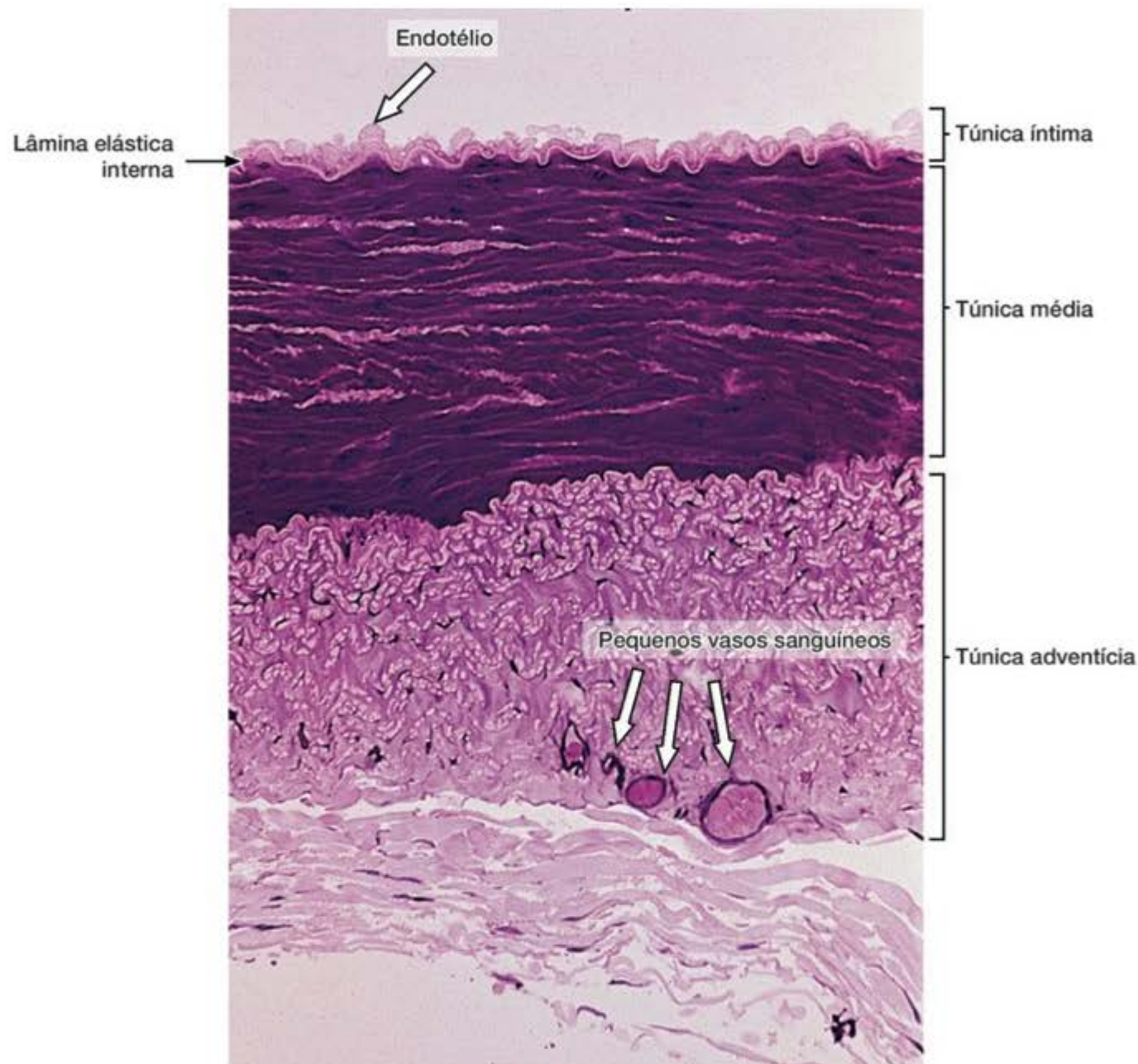



Figura 11.7 O corte transversal mostra parte de uma artéria muscular (artéria de médio calibre). Pequenos vasos sanguíneos (*vasa vasorum*) são observados na túnica adventícia. (Coloração: pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.)

sintetizados pela própria célula muscular lisa. A lâmina elástica externa, o último componente da túnica média, só é encontrada nas artérias musculares maiores. A adventícia consiste em tecido conjuntivo frouxo. Nesta túnica também são encontrados vasos capilares linfáticos, *vasa vasorum* e nervos da adventícia, podendo essas estruturas penetrar até a porção mais externa da média. As artérias musculares podem controlar o fluxo de sangue para os vários órgãos, contraindo ou relaxando as células musculares lisas de sua túnica média. Nos ramos mais delgados, as túnicas são mais delgadas (Figuras 11.8 e 11.9).

Arteríolas

Geralmente têm um diâmetro menor do que 0,5 mm e lúmen relativamente estreito (Figuras 11.10 e 11.11). A camada subendotelial é muito delgada. Nas arteríolas muito pequenas a lâmina elástica interna está ausente e a camada média geralmente é composta por uma ou duas camadas de células musculares lisas circularmente organizadas; não apresentam nenhuma lâmina elástica externa.

Para saber mais

Anastomoses arteriovenosas

As anastomoses arteriovenosas são comunicações diretas entre arteríolas e vênulas (Figura 11.12). O diâmetro do lúmen dos vasos da anastomose varia com a condição fisiológica do órgão. Mudanças no diâmetro desses vasos regulam a pressão sanguínea, o fluxo, a temperatura e a conservação de calor em determinadas áreas do corpo. Além dessas conexões diretas entre arteríolas e vênulas, existem estruturas mais complexas, como os *glomera* (singular *glomus*), que se localizam principalmente nas pontas dos dedos, no leito das unhas e nas orelhas. Quando a arteríola penetra a cápsula de tecido conjuntivo do *glomus*, perde a membrana elástica interna e desenvolve uma parede muscular espessa e lúmen estreito. Há indicações de que essas anastomoses arteriovenosas participem de fenômenos fisiológicos, como a regulação do fluxo de sangue local e da pressão sanguínea. Todas as anastomoses arteriovenosas são ricamente inervadas por terminações nervosas simpáticas e parassimpáticas.

Figura 11.8 Corte transversal através de uma pequena artéria e sua veia muscular acompanhante. Em consequência da vasodilatação, a arteríola está, incomumente, preenchida por sangue. Nesta situação a lâmina elástica interna não se apresenta distinta. São observados ainda muitos outros ramos de pequenas artérias e vasos capilares no tecido conjuntivo circunjacente. (Coloração: pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.)

Figura 11.9 Cortes transversais de artérias de pequeno calibre. **A.** A lâmina elástica não está corada pelo pararrosanilina-azul de toluidina e é observada como uma estrutura pálida de aparência pregueada abaixo do endotélio (*ponta de seta*). (Médio aumento.) **B.** A lâmina elástica é distinta e fortemente corada em preto (*ponta de seta*) após a coloração pelo método tricrômico de Gomori. (Pequeno aumento.)

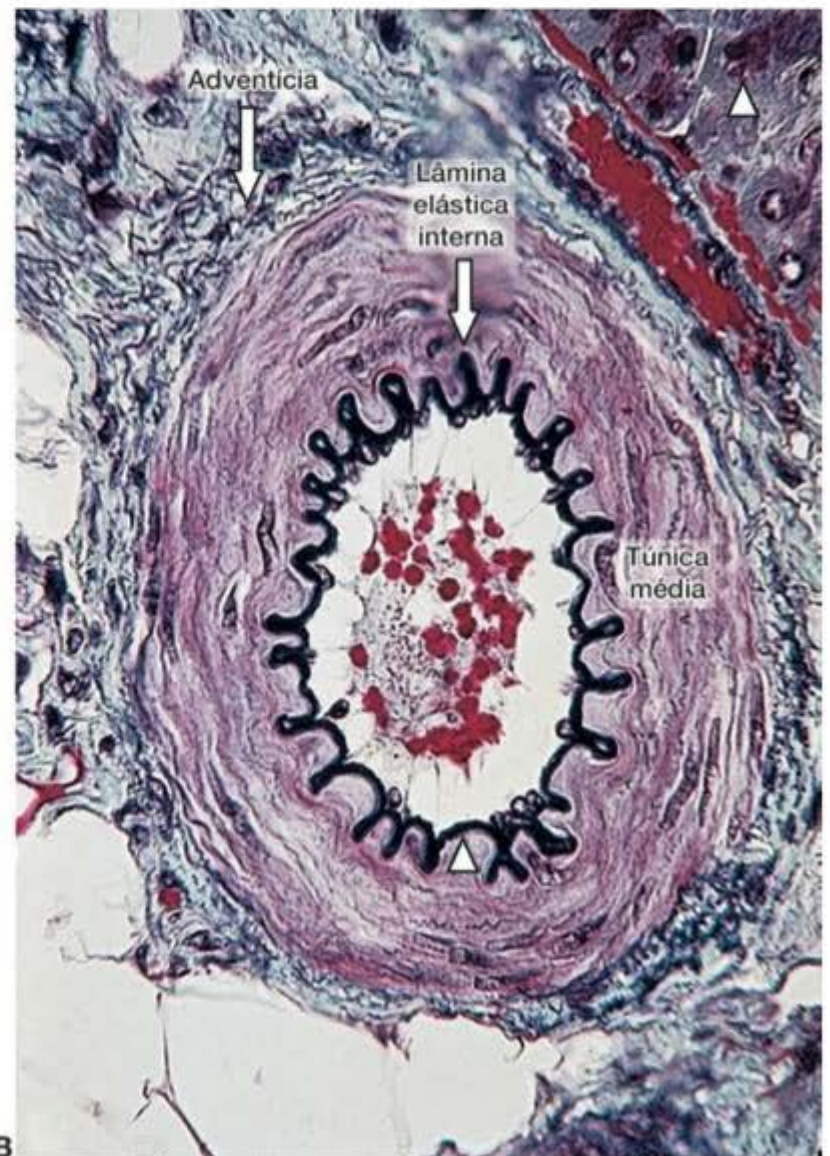
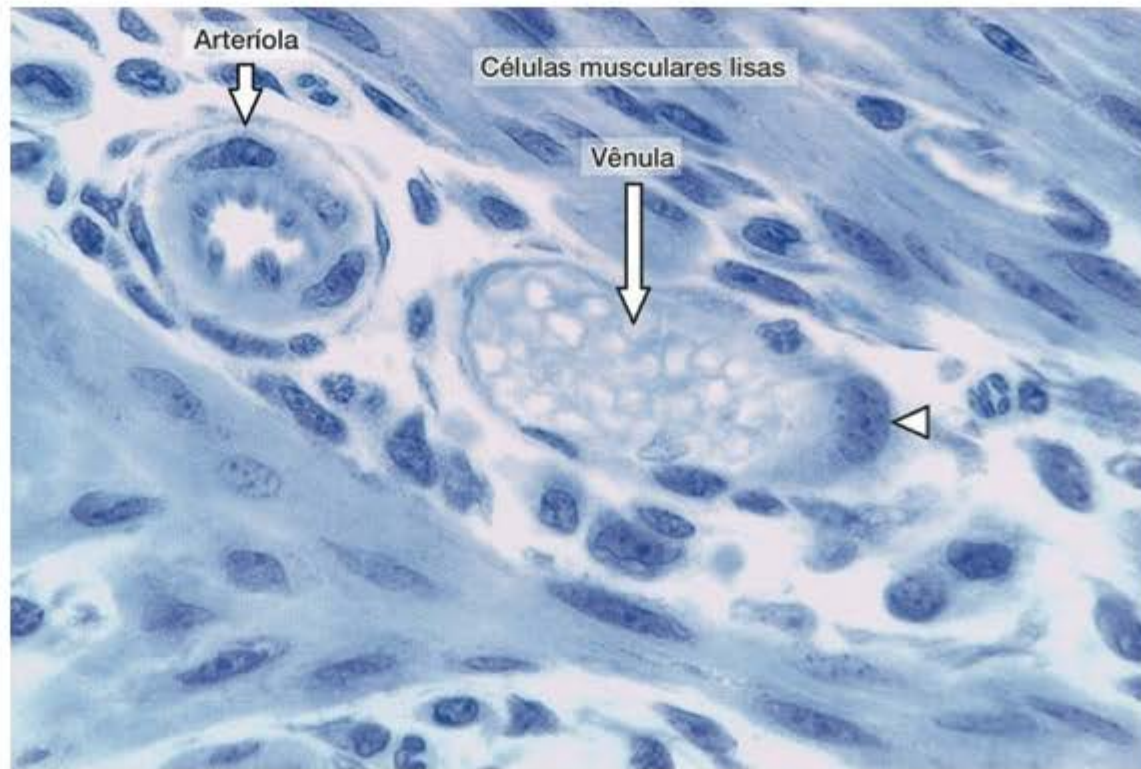



Figura 11.10 Vasos da microcirculação do útero de um camundongo fêmea mostrando cortes transversais de uma arteríola e sua vênula acompanhante. Note o núcleo grande e alongado (*ponta de seta*) de um pericito que envolve parte da parede de uma vênula pericítica. (Coloração: azul de toluidina. Grande aumento.)

▪ Capilares

Os **vasos capilares** sofrem variações estruturais que os adaptam para exercer níveis diferentes de troca metabólica entre o sangue e os tecidos circunvizinhos. Os capilares são compostos de uma única camada de **células endoteliais** que se enrolam em forma de tubo. O diâmetro dos capilares oscila de 7 a 9 mm e sua extensão normalmente não ultrapassa 50 mm. Entretanto, apesar da pequena extensão de cada capilar sanguíneo individualmente, calcula-se que o comprimento total do conjunto dos capilares do corpo humano alcance o valor de 96.000 km. Quando cortados transversalmente, observa-se que a parede dos capilares é, em geral, formada por 1 a 3 células (Figura 11.13). Essas células repousam em uma **lâmina basal** cujos componentes moleculares são produzidos pelas próprias células endoteliais.

Em geral, as células endoteliais são poligonais e seu longo eixo orienta-se na direção do fluxo de sangue. O núcleo da célula endotelial em geral se projeta para o interior do lúmen do capilar. Seu citoplasma contém poucas organelas representadas principalmente por um complexo de Golgi pequeno, mitocôndrias e polirribossomos livres, bem como algumas cisternas de retículo endoplasmático granuloso (Figura 11.14). As células endoteliais prendem-se lateralmente umas às outras, por meio de **zônulas de oclusão**.

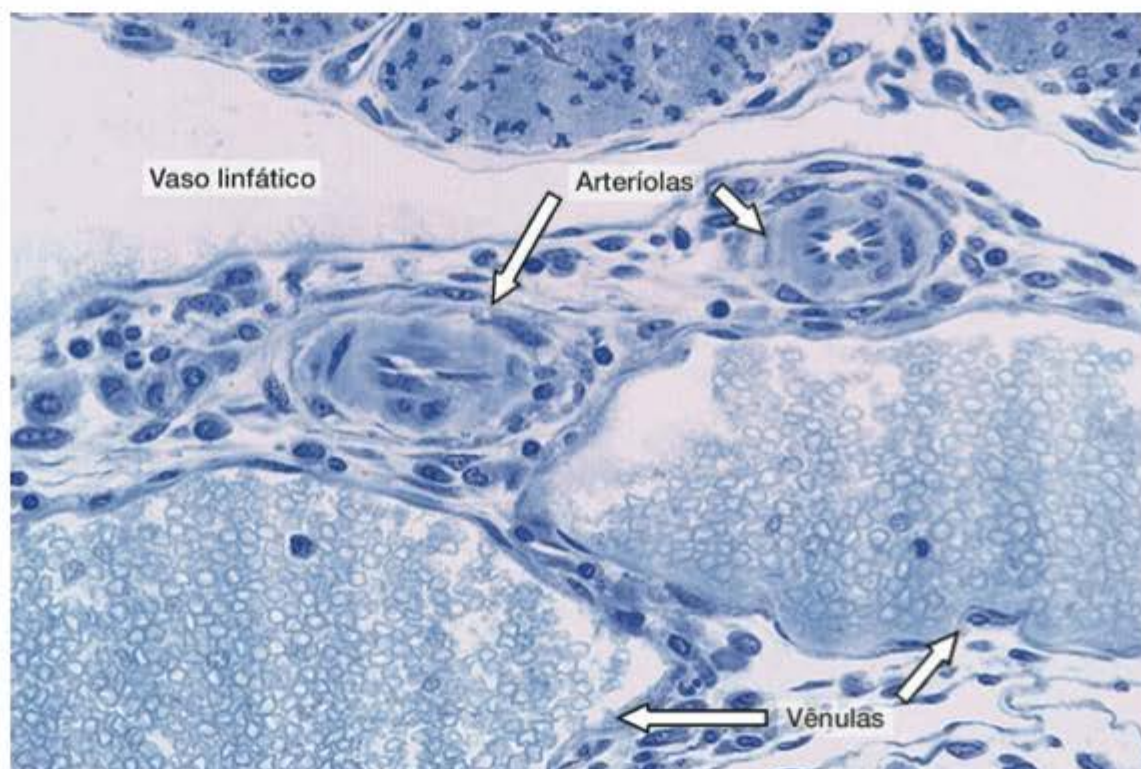



Figura 11.11 Corte transversal de vênulas (*embaixo*) e duas arteríolas (*em cima*). Note que as paredes das artérias são mais espessas do que as paredes das vênulas. Tecido conjuntivo frouxo envolve os vasos. (Coloração: azul de toluidina. Médio aumento.)

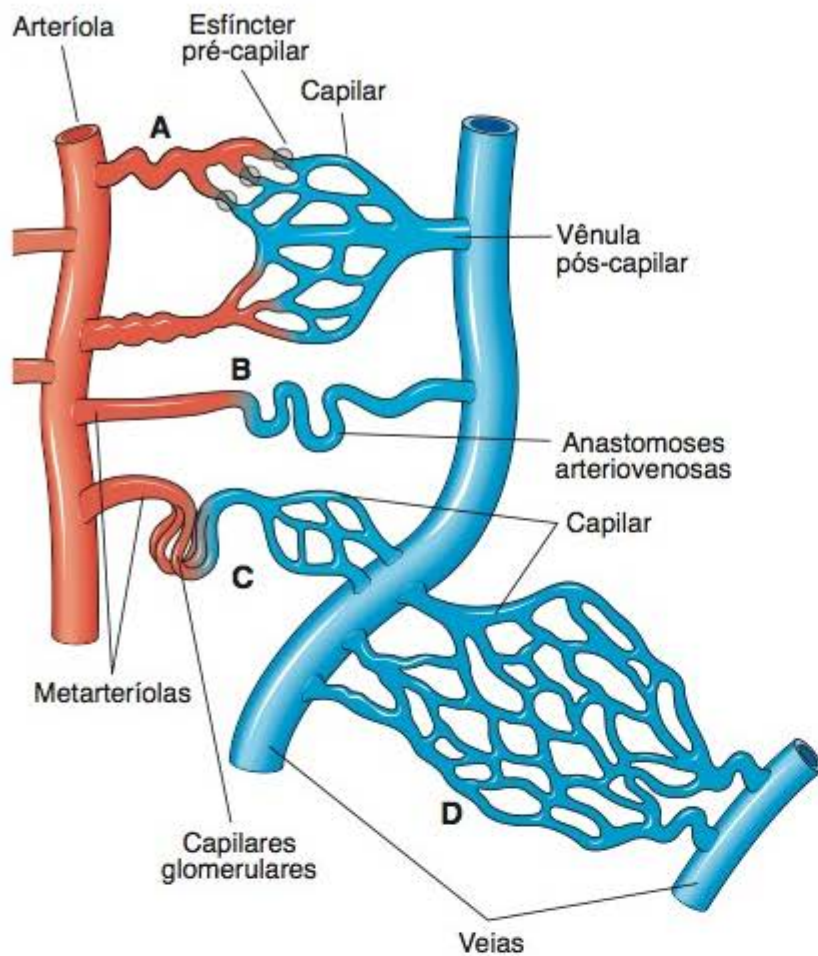



Figura 11.12 Tipos de microcirculação formados por pequenos vasos sanguíneos. **A.** Sequência usual de arteríola ⟶ metarteríola ⟶ capilar ⟶ vênula e veia. **B.** Anastomose arteriovenosa. **C.** Sistema porta arterial como ocorre no glomérulo renal. **D.** Sistema porta venoso como ocorre no fígado. (Adaptada, com autorização, de Krstić RV: Illustrated Encyclopedia of Human Histology. Springer-Verlag, 1984.)

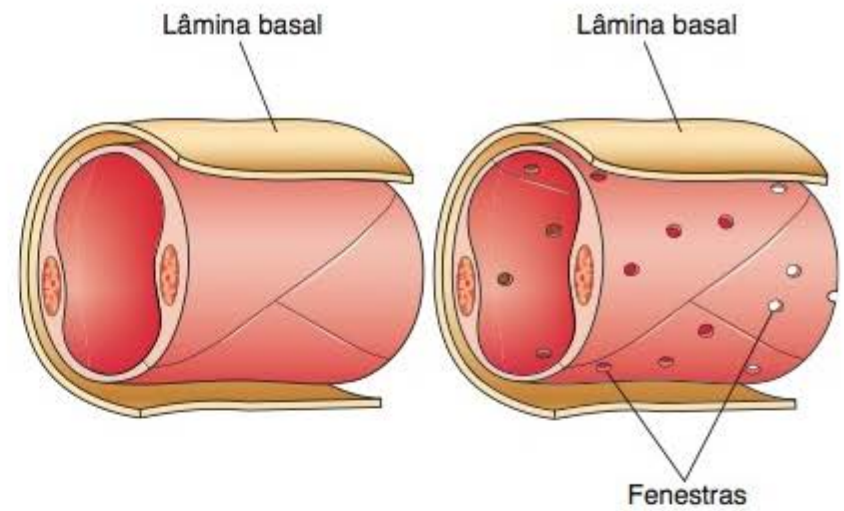



Figura 11.13 Representação tridimensional da estrutura de um vaso capilar contínuo (*esquerda*) e um vaso capilar com fenestras em sua parede. O corte transversal mostra que, neste exemplo, a parede capilar é formada por duas células endoteliais. Note a lâmina basal envolvendo as células endoteliais.

As zônulas de oclusão desempenham importante papel na fisiologia do sistema circulatório. Essas junções apresentam permeabilidade variável a macromoléculas, de acordo com o tipo de vaso sanguíneo considerado, e desempenham um papel fisiológico significativo tanto em condições normais como patológicas.

Em vários locais ao longo dos capilares e de vênulas pós-capilares ou pericíticas, células de origem mesenquimal, dotadas de longos processos citoplasmáticos, envolvem porções de células endoteliais. Essas células são chamadas **pericitos** (Figura 11.6B). Os pericitos são envoltos por uma

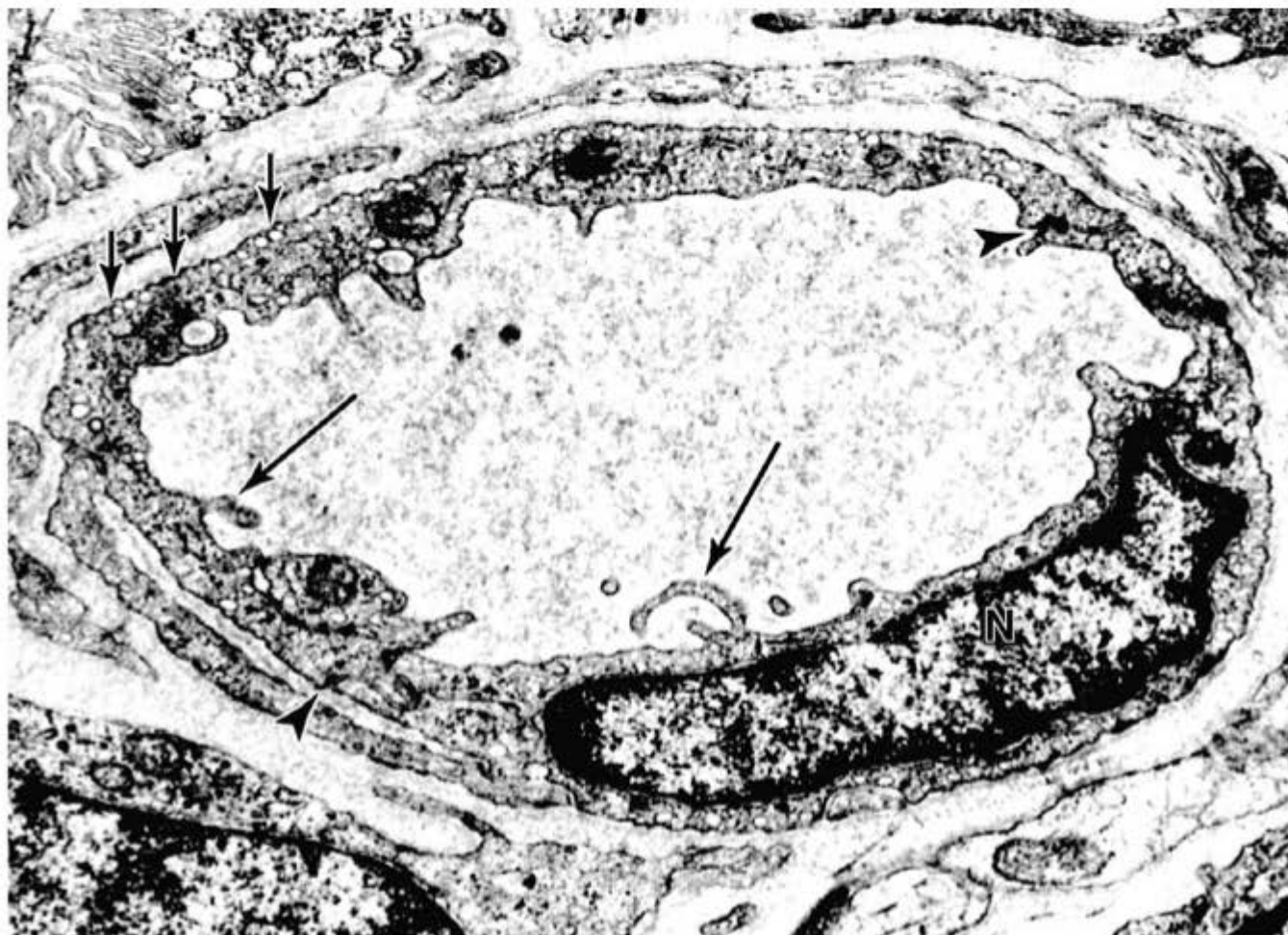



Figura 11.14 Micrografia eletrônica do corte transversal de um capilar contínuo. Note o núcleo (N) e as junções entre células adjacentes (*pontas de seta*). Numerosas vesículas de pinocitose são evidentes (*setas curtas*). As *setas longas* mostram dobras do citoplasma de células endoteliais. (Médio aumento.)

Histologia aplicada

As junções entre células endoteliais de vênulas são as mais permeáveis do sistema circulatório sanguíneo. Nestes locais, durante a resposta inflamatória, há uma perda de fluido do plasma sanguíneo para os tecidos, levando ao acúmulo de líquido denominado edema.

lâmina basal própria, a qual por sua vez pode fundir-se com a lâmina basal das células endoteliais. Após a ocorrência de lesões no tecido, os pericitos se diferenciam para formar novos vasos sanguíneos e novas células do tecido conjuntivo, participando, desse modo, do processo de reparação dos tecidos. A existência de miosina, actina e tropomiosina nos pericitos sugere fortemente que essas células também tenham uma função contrátil.

Os capilares sanguíneos podem ser reunidos em quatro grupos, dependendo da continuidade da camada endotelial e de sua lâmina basal: o capilar **contínuo** ou **somático**, o capilar **fenestrado** (ou **visceral**), o capilar **fenestrado e destituído de diafragma** e o **capilar sinusoide**.

O capilar **contínuo** ou **somático** (Figuras 11.13 e 11.15) é caracterizado pela ausência de fenestras em sua parede. Este tipo de vaso capilar é encontrado em todos os tipos de tecido muscular, tecidos conjuntivos, glândulas exócrinas e tecido nervoso. Em algumas regiões, mas não no sistema nervoso, numerosas vesículas de pinocitose são encontradas em ambas as superfícies, apical e basolateral, das células endoteliais. Vesículas de pinocitose também ocorrem como vesículas isoladas no citoplasma dessas células e são responsáveis pelo transporte de macromoléculas em ambas as direções, apical e basolateral, das células endoteliais.

O capilar **fenestrado**, ou **visceral**, é caracterizado por grandes orifícios ou fenestras nas paredes das células endoteliais, as quais são obstruídas por um **diafragma** que é mais delgado do que a membrana plasmática da própria célula (Figura 11.16). Este diafragma não tem a estrutura trilaminar típica de uma unidade de membrana. A lâmina basal dos vasos capilares fenestrados é contínua. Os capilares fenestrados são encontrados em tecidos nos quais acontece intercâmbio rápido de substâncias entre os tecidos e o sangue, como o rim, o intestino e as glândulas endócrinas. Macromoléculas injetadas experimentalmente na circulação sanguínea podem cruzar a parede capilar por essas fenestras e entrar nos espaços intersticiais.

O terceiro tipo de vaso capilar é o **fenestrado e destituído de diafragma** e é característico do glomérulo renal (Figura 11.13). Neste tipo de capilar, na altura das fenestras, o sangue só está separado dos tecidos por uma lâmina basal muito espessa e contínua (ver Capítulo 19).

O quarto tipo, o **capilar sinusoide**, tem as seguintes características:

- Um caminho tortuoso e diâmetro bem maior que o dos demais capilares (30 a 40 mm), o que reduz a velocidade da circulação do sangue
- Suas células endoteliais formam uma camada descontínua e são separadas umas das outras por espaços amplos
- O citoplasma das células endoteliais exibe fenestrações múltiplas as quais são desprovidas de diafragmas
- Há macrófagos entre as células endoteliais
- A lâmina basal é descontínua.

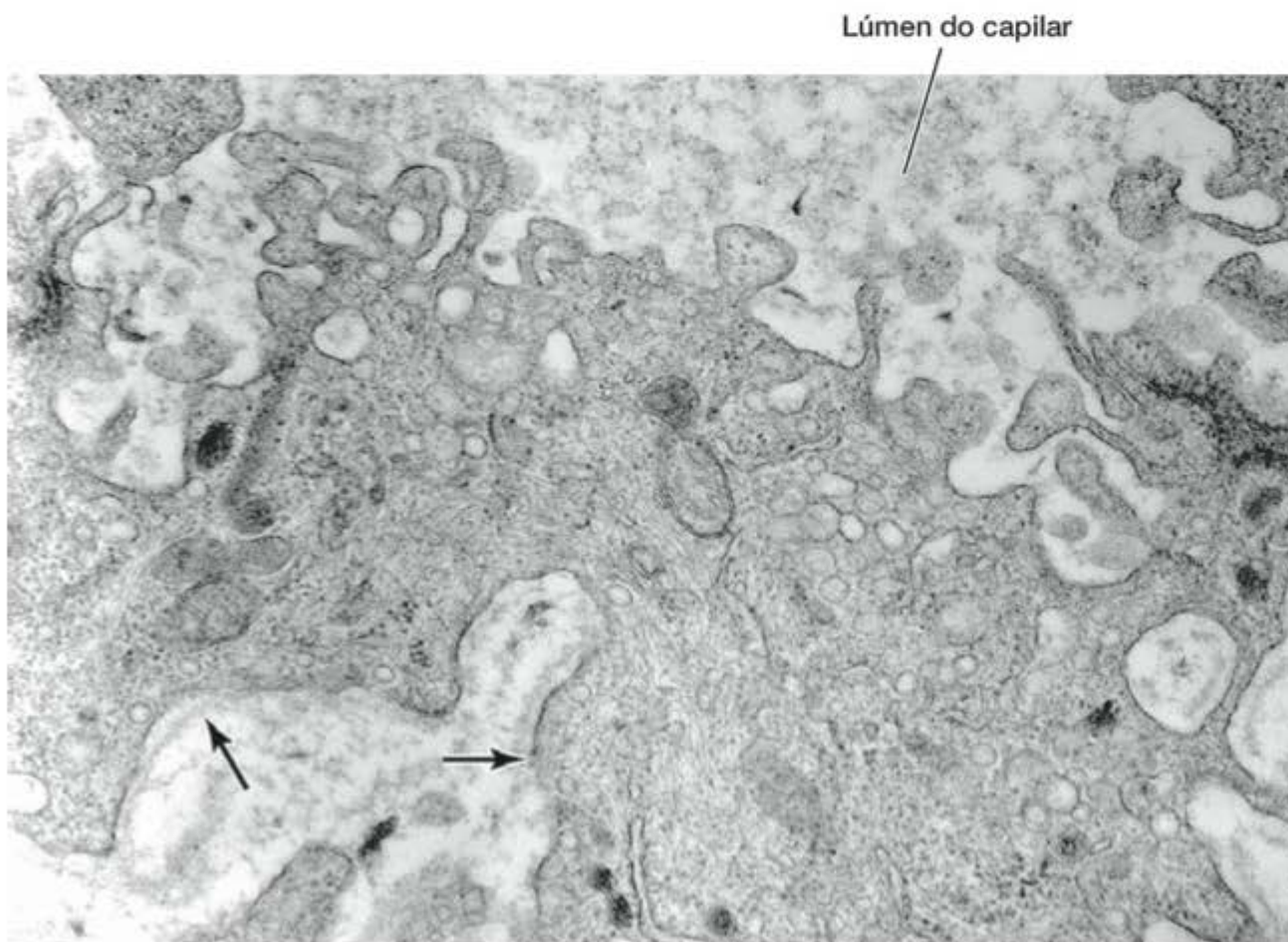



Figura 11.15 Micrografia eletrônica do corte de um capilar contínuo. Note a aparência enrugada de sua superfície interna, as vesículas de pinocitose grandes e pequenas e os numerosos microfilamentos no citoplasma. As *setas* apontam a lâmina basal. (Médio aumento.)

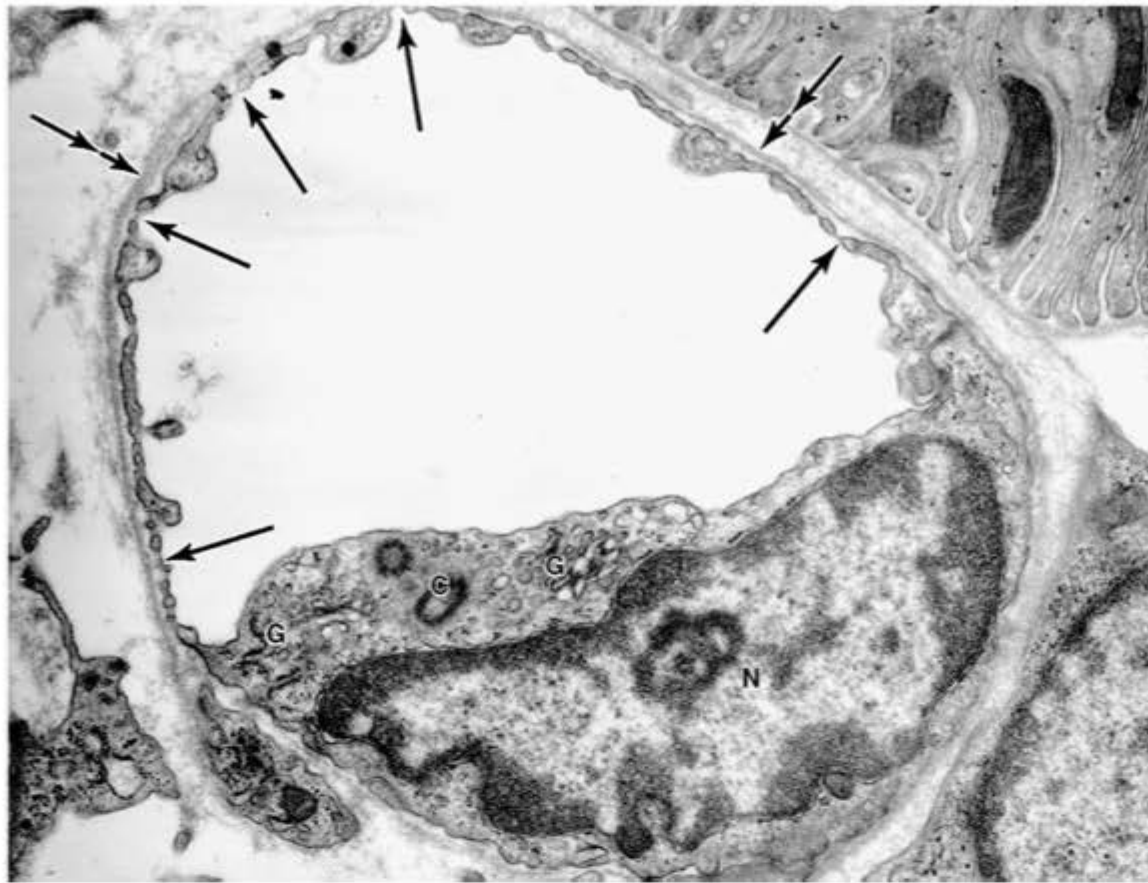



Figura 11.16 Um capilar fenestrado de rim. As *setas* indicam as fenestras fechadas por diafragmas. Nesta célula podem ser observados o complexo de Golgi (G), o núcleo (N) e o centríolo (C). Note a lâmina basal contínua na superfície exterior da célula endotelial (*seta dupla*). (Médio aumento. Cortesia de J. Rhodin.)

Os vasos capilares sinusoides são encontrados principalmente no fígado e em órgãos hemocitopoéticos (formadores das células do sangue), como a medula óssea e o baço. A estrutura da parede desses vasos facilita muito o intercâmbio entre o sangue e os tecidos.

Os vasos capilares se anastomosam livremente, formando uma rede ampla que interconecta pequenas artérias (arteríolas) com pequenas veias (vênula pós-capilar) (Figura 11.12). As arteríolas se ramificam em vasos pequenos envoltos por uma camada descontínua de músculo liso, as **metarteríolas** (Figura 11.12), as quais terminam por formar os capilares. A contração do músculo liso das metarteríolas ajuda a regular a circulação capilar, em situações em que não seja necessário que o fluxo sanguíneo ocorra através de toda a rede capilar.

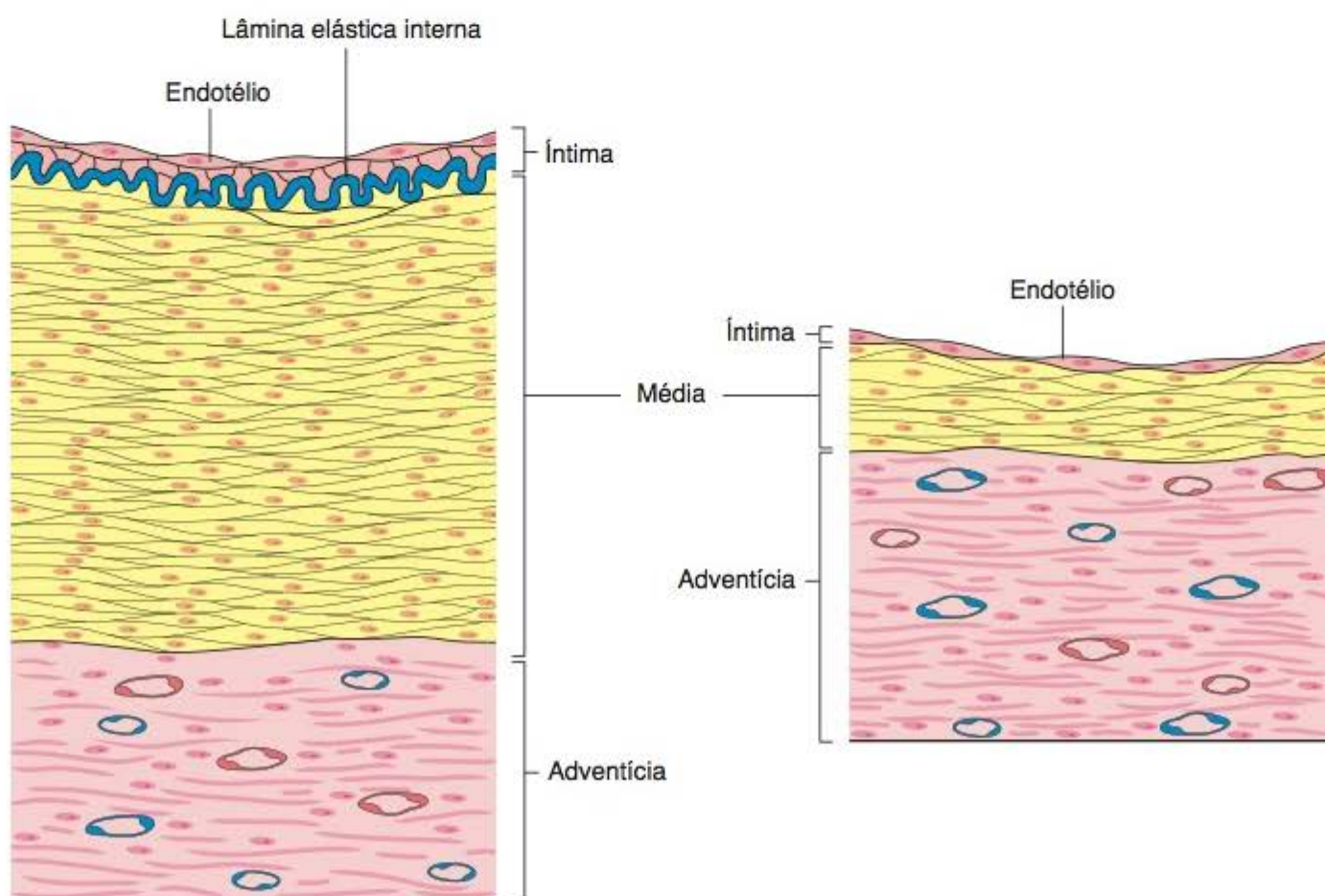



Figura 11.17 O diagrama compara a estrutura de uma artéria muscular (*esquerda*) e sua veia acompanhante (*direita*). Note que a túnica íntima e a túnica média são muito desenvolvidas na artéria, mas não na veia.

Em alguns tecidos, existem anastomoses arteriovenosas (Figura 11.12), possibilitando que arteríolas se esvaziem diretamente em vênulas. Este é um mecanismo adicional que contribui para regular a circulação nos capilares. Essas interconexões são abundantes no músculo esquelético e na pele das mãos e dos pés. Quando vasos de uma anastomose arteriovenosa se contraem, todo o sangue é forçado a atravessar a rede capilar. Quando eles relaxam, um pouco de sangue flui diretamente para uma veia em vez de circular nos vasos capilares.

A circulação capilar é controlada por excitação neural e hormonal, e a riqueza de vasos da rede capilar é relacionada com a atividade metabólica dos tecidos. Tecidos que têm taxas metabólicas altas, como rim, fígado e músculos cardíaco e esquelético, contêm uma rede capilar abundante; o oposto é verdade para tecidos com baixas taxas metabólicas, como o músculo liso e o tecido conjuntivo denso.

O diâmetro total do conjunto de vasos capilares é aproximadamente 800 vezes maior do que o diâmetro da aorta. Isso faz com que a velocidade média do sangue na aorta seja de 320 mm/segundo, enquanto nos vasos capilares é de aproximadamente 0,3 mm/segundo. O fluxo sanguíneo nesses vasos é lento. O fluxo lento de sangue e a delgada parede dos capilares tornam esses vasos um local favorável para trocas entre o sangue e os tecidos.

Para saber mais

Outras funções dos capilares

Os vasos capilares são frequentemente chamados de vasos de troca, uma vez que é nesses locais que são transferidos oxigênio, gás carbônico, substratos e metabólitos do sangue para os tecidos e dos tecidos para o sangue. Os mecanismos responsáveis pelo intercâmbio de materiais entre o sangue e os tecidos não são ainda completamente conhecidos. Eles dependem do tipo de molécula a ser transportada e também das características estruturais e do arranjo das células endoteliais encontradas em cada tipo de capilar.

Pequenas moléculas hidrofóbicas e moléculas hidrofílicas, como, por exemplo, oxigênio, gás carbônico e glicose, podem difundir-se ou ser transportadas ativamente pela membrana plasmática das células endoteliais dos capilares. Essas substâncias são então transportadas por difusão através do citoplasma das células endoteliais para a sua superfície oposta, onde são descarregadas no espaço extracelular. Água e algumas outras moléculas hidrofílicas, menores do que 1,5 nm em diâmetro e abaixo de 10 kDa de peso molecular, podem cruzar a parede capilar, difundindo-se através das junções intercelulares (via paracelular). Os poros dos vasos capilares fenestrados, os espaços entre células endoteliais dos vasos capilares sinusoides e as vesículas de pinocitose são outras vias para a passagem de grandes moléculas.

Vênulas pós-capilares

A transição dos capilares para vênulas ocorre gradualmente. As vênulas que se seguem imediatamente aos capilares (vênulas pós-capilares ou pericíticas) têm diâmetro de 0,1 a 0,5 mm e extensão de 0,5 a 70 mm. A parede dessas vênulas é formada apenas por uma camada de células endoteliais (Figura 11.10) em volta das quais se situam células pericíticas contráteis. As junções entre as células endoteliais são as mais frouxas de todo o sistema vascular. Essas vênulas pericíticas têm várias características funcionais e morfológicas em comum com os capilares; por exemplo, participam em processos inflamatórios e trocas de moléculas entre o sangue e os tecidos. Mediadores da inflamação, como a histamina produzida pelos mastócitos do tecido conjuntivo, alteram a permeabilidade vascular de vênulas pós-capilares, facilitando a passagem de células da defesa do sangue para os tecidos.

A maioria das vênulas, entretanto, é do tipo muscular, contendo pelo menos algumas células musculares lisas na sua parede. As vênulas também podem influenciar o fluxo de sangue nas arteríolas por meio da produção e secreção de substâncias vasoativas difusíveis.

Veias

Das vênulas, o sangue é coletado em veias de maior calibre, arbitrariamente classificadas como veias pequenas, médias e grandes. A maioria das veias é de **pequeno** ou **médio calibre**, com diâmetro entre 1 e 9 mm (Figura 11.8), e contêm pelo menos algumas células musculares em suas paredes. A íntima apresenta normalmente uma camada subendotelial fina composta por tecido conjuntivo que pode estar muitas vezes ausente. A túnica média consiste em pacotes de pequenas células musculares lisas entremeadas com fibras reticulares e uma rede delicada de fibras reticulares. Nas veias, a túnica adventícia é a mais espessa e bem desenvolvida das túnicas (Figura 11.17).

Os grandes troncos venosos, perto do coração, são veias de grande calibre. As grandes veias têm uma túnica íntima bem desenvolvida, mas a média é muito fina, com poucas camadas de células musculares lisas e abundante tecido conjuntivo. Frequentemente, a adventícia contém feixes longitudinais de músculo liso e fibras colágenas. Essas veias, particularmente as maiores, contêm válvulas no seu interior (Figura 11.18). As **válvulas** consistem em dobras da túnica íntima, em forma de meia-lua, que se projetam para o interior do lúmen do vaso. As válvulas são compostas de tecido conjuntivo rico em fibras elásticas e são revestidas em ambos os lados por endotélio. As válvulas são especialmente numerosas em veias dos membros inferiores. Essas estruturas, juntamente com a contração do músculo esquelético que circunda as veias, direcionam o sangue venoso de volta para o coração.

Coração

O coração é um órgão muscular que se contrai ritmicamente, enquanto bombeia o sangue pelo sistema circulatório. Também é responsável pela produção de um hormônio chamado de **fator natriurético atrial**. Suas paredes são constituídas de três túnicas: a interna, ou endocárdio; a média, ou miocárdio; e a externa, ou pericárdio. A região central fibrosa do coração, comumente chamada esqueleto fibroso, serve de ponto de apoio para as válvulas, além de ser também o local de origem e inserção das células musculares cardíacas.

O endocárdio é o homólogo da íntima dos vasos sanguíneos e é constituído por endotélio que repousa sobre uma

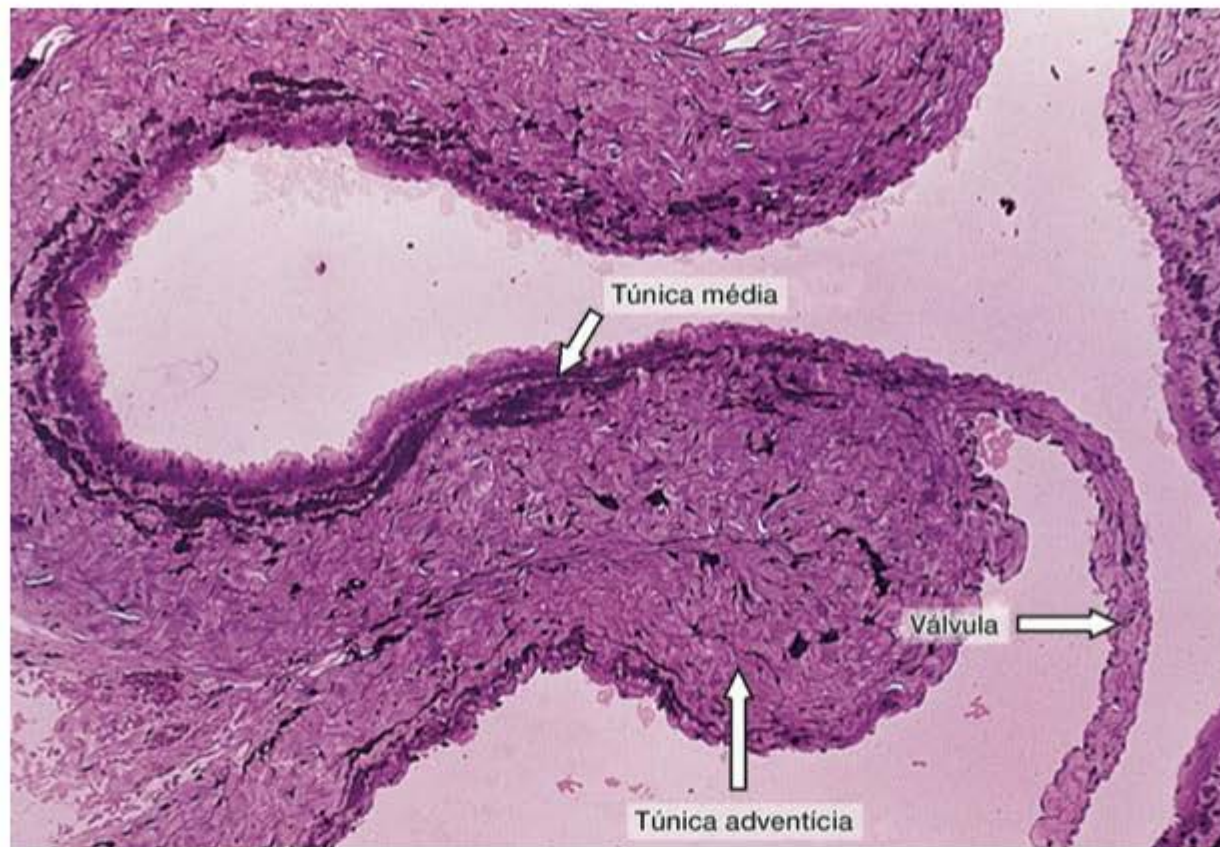



Figura 11.18 O corte mostra parte de uma grande veia. Note que há uma válvula. (Coloração: pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.)

camada subendotelial delgada de tecido conjuntivo frouxo que contém fibras elásticas e colágenas, bem como algumas células musculares lisas. Conectando o miocárdio à camada subendotelial, existe uma camada de tecido conjuntivo (frequentemente chamada de **camada subendocardial**) que contém veias, nervos e ramos do sistema de condução do impulso do coração (células de Purkinje).

O **miocárdio** é a mais espessa das túnicas do coração e consiste em células musculares cardíacas (ver Capítulo 10) organizadas em camadas que envolvem as câmaras do coração como uma espiral complexa. Grande parte dessas camadas se insere no esqueleto cardíaco fibroso. O arranjo dessas células musculares é extremamente variado, de modo que, mesmo em um corte histológico de uma área pequena, são vistas células orientadas em muitas direções.

O coração está coberto externamente por um epitélio pavimentoso simples (mesotélio) que se apoia em uma fina camada de tecido conjuntivo que constitui o **epicárdio**. A camada subepicardial de tecido conjuntivo frouxo contém veias, nervos e gânglios nervosos. O tecido adiposo que geralmente envolve o coração se acumula nesta camada. O epicárdio corresponde ao folheto visceral do **pericárdio**, membrana serosa que envolve o coração. Entre o folheto visceral (epicárdio) e o folheto parietal existe uma quantidade pequena de fluido que facilita os movimentos do coração.

O esqueleto cardíaco é composto de tecido conjuntivo denso. Seus principais componentes são o **septo membranoso**, o **trígono fibroso** e o **ânulo fibroso**. Essas estruturas são formadas por um tecido conjuntivo denso, com fibras de colágeno grossas orientadas em várias direções. Nódulos de cartilagem fibrosa são encontrados em determinadas regiões desse esqueleto fibroso.

As válvulas cardíacas consistem em um arcabouço central de tecido conjuntivo denso (contendo colágeno e fibras elásticas), revestido em ambos os lados por uma camada de endotélio. As bases das válvulas são presas aos anéis fibrosos do esqueleto cardíaco.

Sistema gerador e condutor do impulso do coração

O coração apresenta um sistema próprio para gerar um estímulo rítmico que é espalhado por todo o miocárdio. Este sistema (Figuras 11.19 e 11.20) é constituído por dois nodos

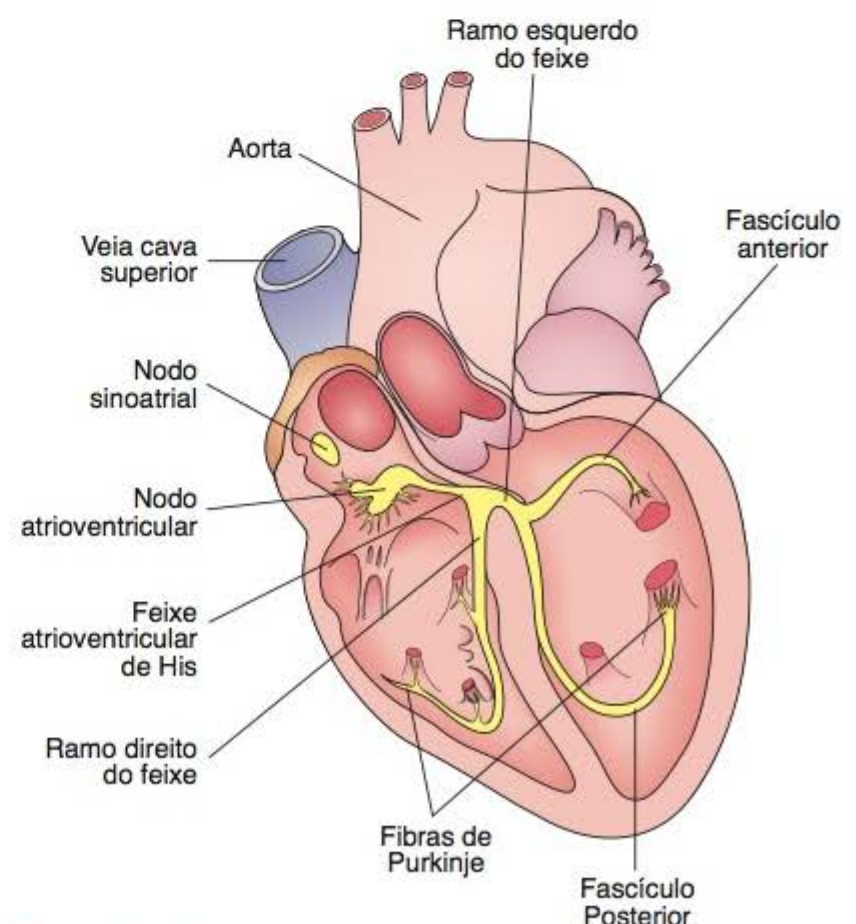



Figura 11.19 O diagrama do coração mostra o sistema gerador de impulso e o sistema condutor.

localizados no átrio, o **nodo sinoatrial** e o **nodo atrioventricular**, e pelo **feixe atrioventricular**. O feixe atrioventricular se origina do nodo do mesmo nome e se ramifica para ambos os ventrículos. As células do sistema gerador e condutor do impulso do coração estão funcionalmente conectadas por junções do tipo comunicante. O nodo sinoatrial é uma massa de células musculares cardíacas especializadas. São células fusiformes, menores do que as células musculares do átrio, e apresentam menor quantidade de miofibrilas. O nodo atrioventricular é semelhante ao nodo sinoatrial, suas células, porém, ramificam-se e emitem projeções citoplasmáticas em várias direções, formando uma rede.

O feixe **atrioventricular** é formado por células semelhantes às do nodo. Contudo, mais distalmente, essas células tornam-se maiores e adquirem uma forma característica. Elas são chamadas de **células de Purkinje** e contêm um ou dois núcleos centrais e citoplasma rico em mitocôndrias e glicogênio. As miofibrilas são escassas e restritas à periferia do citoplasma (Figura 11.20). Após certo trajeto no tecido subendocárdico, os ramos do feixe atrioventricular se subdividem e penetram na espessura do ventrículo, tornando-se intramiocárdicos. Este arranjo é importante porque torna possível que o estímulo penetre as camadas mais internas da musculatura do ventrículo.

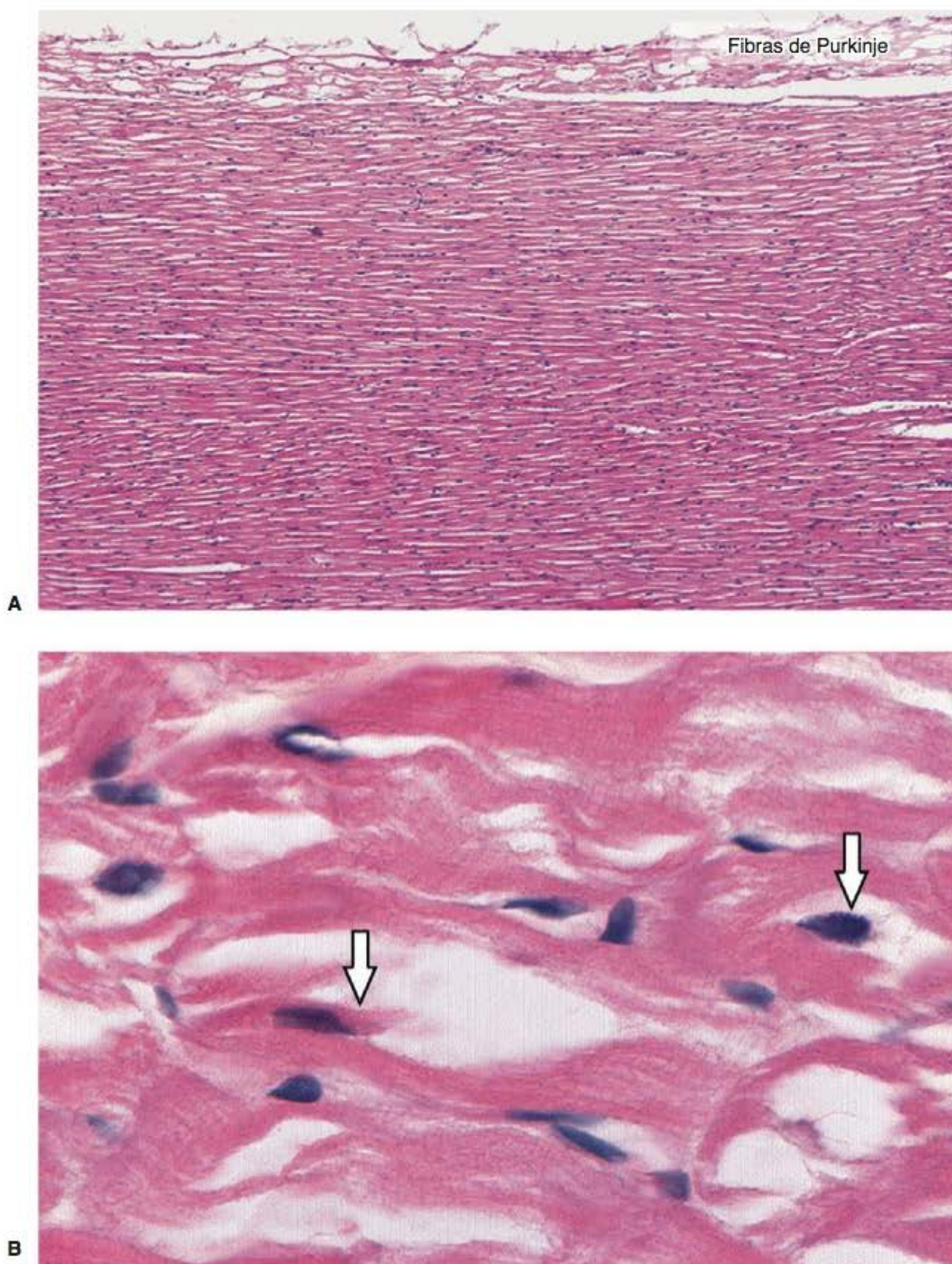



Figura 11.20 A. Fibras de Purkinje do sistema de condução do impulso. (Coloração: HE. Pequeno aumento.) **B.** Detalhes das células de Purkinje, as quais são caracterizadas pelo reduzido número de miofibrilas localizadas preferencialmente na periferia da célula. A área mais clara em volta do núcleo (*setas*) das células condutoras é consequência do acúmulo de glicogênio naquele local, o qual não é preservado neste tipo de preparação. (Coloração: hematoxilina-eosina. Grande aumento.)

Para saber mais

Sistema condutor do impulso do coração

Tanto os ramos do simpático quanto do parassimpático (divisões do sistema nervoso autônomo) contribuem para a inervação do coração e formam um plexo extenso na base deste. Células nervosas ganglionares e fibras nervosas são encontradas nas regiões próximas aos nodos sinoatrial e atrioventricular. Embora esses nervos não afetem a geração do batimento cardíaco, processo atribuído ao nodo sinoatrial (marca-passo), eles afetam o ritmo do coração durante várias situações (exercício, condições fisiológicas, emoções). A estimulação do parassimpático (nervo vago) diminui os batimentos cardíacos, enquanto a estimulação do simpático tem efeito contrário.

Histologia aplicada

Entre as fibras musculares do miocárdio existem numerosas terminações nervosas livres e aferentes (levam impulsos para o sistema nervoso central). Essas terminações nervosas são relacionadas com a sensibilidade à dor. A obstrução parcial das artérias coronárias causa um suprimento deficiente de oxigênio para o miocárdio e consequente dor (angina do peito). Esta mesma inervação sensorial é estimulada durante o infarto do miocárdio (ataque cardíaco isquêmico). Nesses casos a dor é muito intensa porque as fibras musculares morrem como consequência dos baixos níveis de oxigênio.

▸ Sistema vascular linfático

Além dos vasos sanguíneos, o corpo humano tem um sistema de canais de paredes finas revestidas por endotélio que coleta o fluido dos espaços intersticiais e o retorna para o sangue. Este fluido é denominado **linfa** e, diferentemente do sangue, circula somente na direção do coração. Os **capilares linfáticos** originam-se como vasos finos e sem aberturas terminais (fundo de saco), que consistem em uma única camada de endotélio e uma lâmina basal incompleta (Figuras 11.1, 11.21 e 11.22). Capilares linfáticos são mantidos abertos por meio de numerosas microfibrilas elásticas, as quais também se ancoram firmemente ao tecido conjuntivo que os envolve (Figura 11.21). Os finos vasos linfáticos convergem gradualmente e finalmente terminam em dois grandes troncos – o **ducto torácico** e o **ducto linfático direito**, que desembocam na junção das veias jugular interna esquerda com a veia subclávia esquerda na confluência da veia subclávia direita e a veia jugular direita interna. Ao longo de seu trajeto, os vasos linfáticos atravessam os linfonodos, cujas características morfológicas e funções são discutidas no Capítulo 14. Vasos linfáticos são encontrados na maioria dos órgãos, com raras exceções, tais como o sistema nervoso central e a medula óssea.

Os vasos linfáticos têm uma estrutura semelhante à das veias, a não ser pelas paredes mais finas e por não

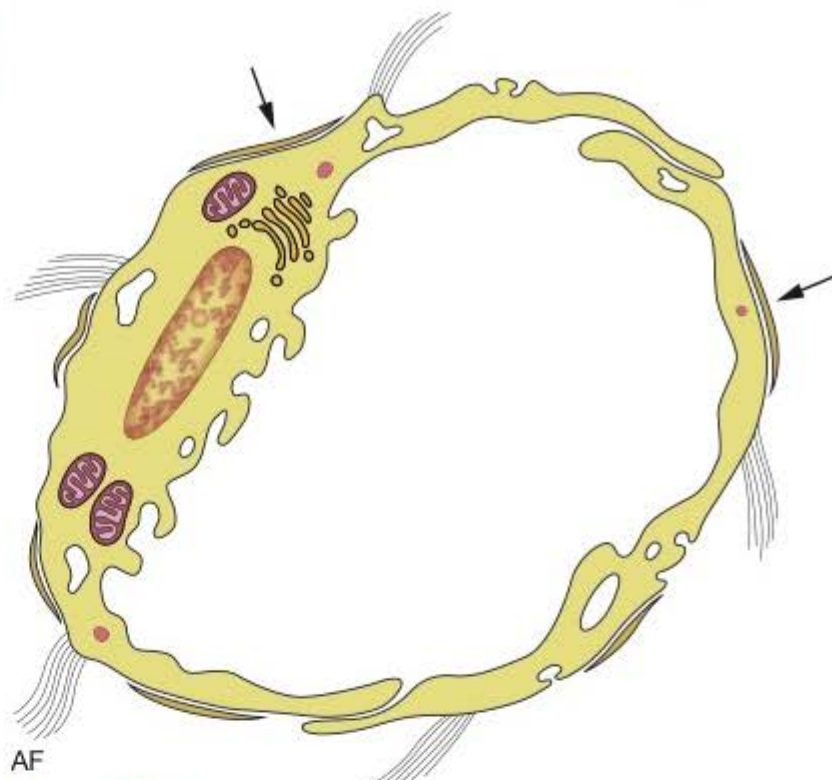



Figura 11.21 Estrutura de um capilar linfático como visto ao microscópio eletrônico. Note a sobreposição das bordas livres das células endoteliais, a lâmina basal descontínua (*setas*) e a trama de fibrilas colágenas de ancoragem (AF). (Cortesia de J. James.)

apresentarem uma separação clara entre as túnicas (íntima, média, adventícia). Eles também apresentam maior número de válvulas no seu interior (Figura 11.22). Nas porções entre as válvulas, os vasos linfáticos apresentam-se dilatados e exibem um aspecto nodular ou "em colar de contas".

Como nas veias, a circulação linfática é ajudada pela ação de forças externas (p. ex., contração dos músculos esqueléticos circunjacentes) sobre as suas paredes. Essas forças, que agem intermitentemente, associadas à grande quantidade de válvulas, impulsionam a linfa em um fluxo unidirecional. A contração rítmica da musculatura lisa da parede das veias linfáticas maiores ajuda a impulsionar a linfa na direção do coração.

Para saber mais

Estrutura e função dos vasos linfáticos

A estrutura dos grandes ductos linfáticos (ducto torácico e ducto linfático direito) é semelhante à das veias, exibindo uma camada média reforçada por músculo liso. Esses feixes musculares se organizam nas direções longitudinal e circular, com predominância de fibras longitudinais. A adventícia é relativamente pouco desenvolvida. Como as artérias e as veias, os ductos linfáticos de grande porte também contêm *vasa vasorum* e uma rica rede neural.

A função do sistema linfático é retornar ao sangue o fluido dos espaços intersticiais. Ao entrar nos vasos capilares linfáticos, esse fluido contribui para a formação da parte líquida da linfa. Contribui ainda para a circulação de linfócitos e outros fatores imunológicos que penetram os vasos linfáticos quando eles atravessam os órgãos linfoides.

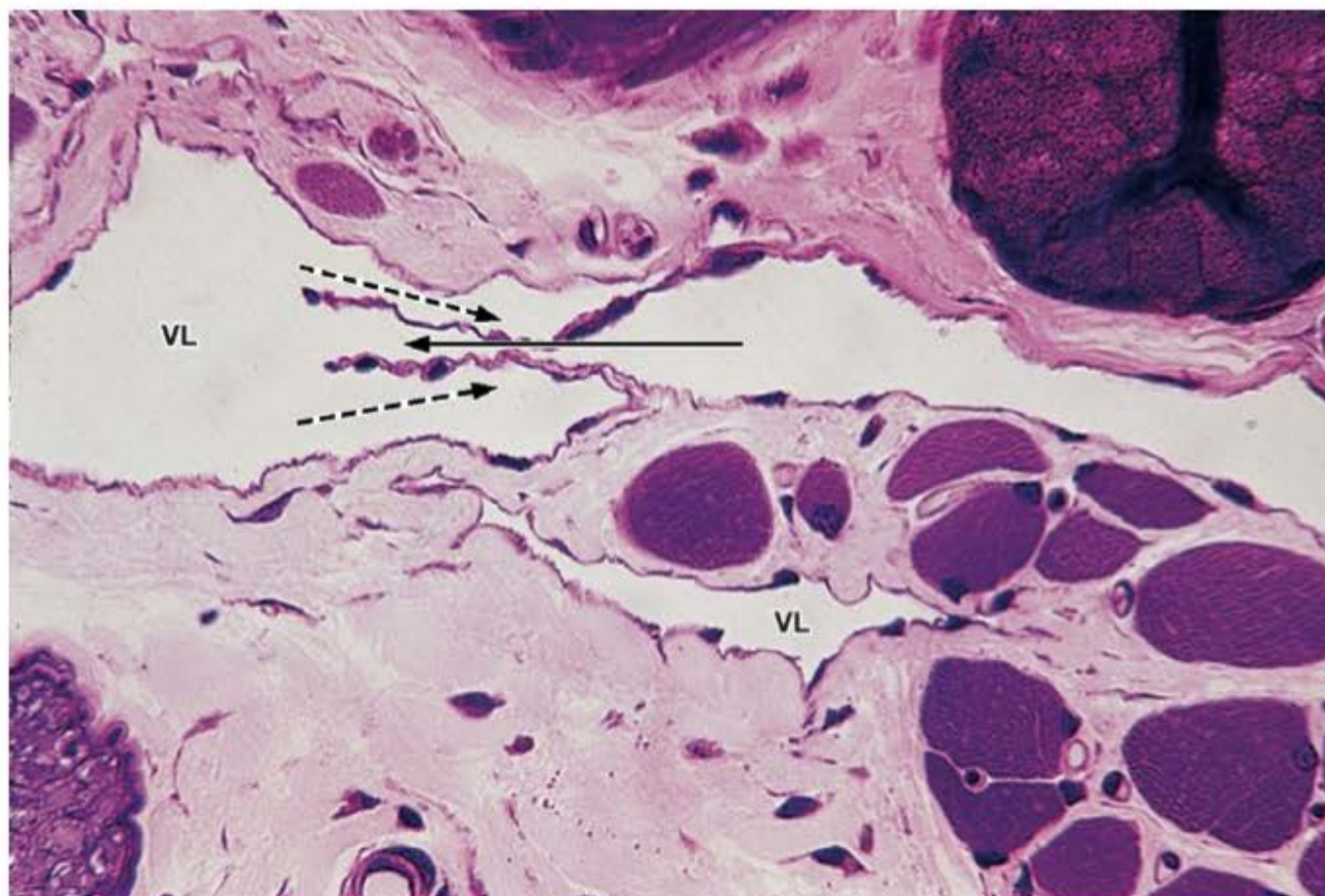



Figura 11.22 Dois vasos linfáticos pequenos (VL). O vaso no topo está cortado longitudinalmente e mostra uma válvula, a estrutura responsável pelo fluxo unidirecional da linfa. A *seta cheia* mostra a direção do fluxo da linfa e as *setas pontilhadas* mostram como as válvulas evitam refluxo de linfa. Note a parede muito delgada deste vaso. (Coloração: pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.)

▸ Bibliografia

Boegehold MA *et al.*: Shear-dependent release of venular nitric oxid: effect on arteriolar tone in rat striated muscle. *Am J Phisiol* **271**:H387, 1996.

Cantin MJ *et al.*: Immunocytochemical localization of atrial natriuretic factor in the heart and salivary glands. *Histochemistry* **80**:113, 1984.

Challice CE, Viragh S (editors): *Ultrastructure of the Mammalian Heart*. Academic Press, 1973.

Cliff WJ: *Blood Vessels*, Cambridge Univ Press, 1976.

Johnson PC: *Peripheral Circulation*. Wiley, 1978.

Joyce NE *et al.*: Contractile proteins in pericytes. *J Cell Biol* **100**:1387, 1985.

Leak LV: Normal anatomy of the lymphatic vascular system. In: *Handbuch der Allgemeine Pathologie*. Meesen H (editor). Springer-Verlag, 1972.

Li X, Erickson U: Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D. *Int J Biochem Cell Biol* **33**:421, 2001.

Masuda H, Kalka C, Asahara T: Endothelial progenitor cells for regeneration. *Hum Cell* **13**:153, 2000.

Rhodin JAG: Architecture of the vessel wall. *Handbook of Physiology*. Section 2. Cardiovascular System, vol. 2. Amer Physiological Society, 1980.

Richardson JB, Beaulines A: The cellular site of action of angiotensin. *J Cell Biol* **51**:419, 1971.

Simionescu N: Cellular aspects of transcapillary exchange. *Physiol Rev* **63**:1536, 1983.

Thorgeirsson G, Robertson AL Jr: The vascular endothelium: Pathobiologic significance. *Am J Pathol* **93**:802, 1978.

Wagner D, Marder J: Biosynthesis of von Willebrand protein by human endothelial cells: Processing steps and their intracellular localization. *J Cell Biol* **99**:2123, 1984.

12 Células do Sangue

O sangue está contido em um compartimento fechado, o aparelho circulatório, que o mantém em movimento regular e unidirecional, devido essencialmente às contrações rítmicas do coração. O volume total de sangue em uma pessoa saudável é de aproximadamente 7% do peso corporal, cerca de 5 ℓ em um indivíduo com 70 kg de peso.

O sangue é formado pelos glóbulos sanguíneos e pelo plasma, parte líquida, na qual os primeiros estão suspensos. Os glóbulos sanguíneos são os **eritrócitos** ou **hemácias**, as **plaquetas** (fragmentos do citoplasma dos megacariócitos da medula óssea) e diversos tipos de **leucócitos** ou **glóbulos brancos**.

O sangue coletado por punção venosa, tratado por anticoagulantes (heparina, por exemplo) e em seguida centrifugado, separa-se em várias camadas que refletem sua heterogeneidade (Figura 12.1). O resultado obtido por essa sedimentação, realizada em tubos de vidro de dimensões padronizadas, chama-se **hematócrito**.

No hematócrito, o plasma corresponde ao sobrenadante translúcido e amarelado. Os glóbulos sedimentam em duas camadas facilmente distinguíveis. A camada inferior (35 a 50% do volume total do sangue) tem cor vermelha e é formada pelos eritrócitos. A camada imediatamente superior (1% do volume de sangue) tem cor acinzentada e contém os leucócitos, que são menos densos do que os eritrócitos. Sobre os leucócitos repousa delgada camada de plaquetas, não distinguível a olho nu.

O hematócrito possibilita estimar o volume de sangue ocupado pelos eritrócitos em relação ao sangue total. Os valores normais são de 35 a 49% na mulher e 40 a 54% no homem.

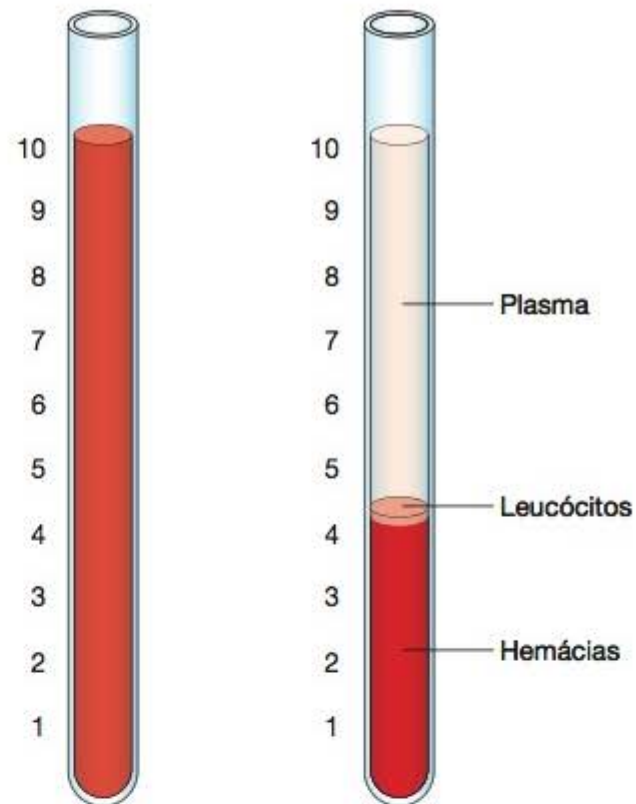



Figura 12.1 Dois tubos de hematócrito com sangue: o da esquerda antes e o da direita depois da centrifugação. No tubo da direita (centrifugado), observe que as hemácias constituem 43% do volume sanguíneo. Entre as hemácias sedimentadas e o plasma claro sobrenadante existe uma fina camada de leucócitos.

O sangue é principalmente um meio de transporte. Por seu intermédio, os leucócitos, células que desempenham várias funções de defesa (Tabela 12.1) e constituem uma das primeiras barreiras contra a infecção, percorrem constantemente o corpo, atravessam por **diapedese** a parede

Tabela 12.1 ▪ Produtos e funções dos glóbulos do sangue.

Tipo de glóbulo	Principais produtos	Principais funções
Eritrócito	Hemoglobina	Transporte de O_2 e de CO_2
Leucócitos:		
• Neutrófilo (célula terminal)	Grânulos específicos e lisossomos (grânulos azurófilos)	Fagocitose de bactérias e fungos
• Eosinófilo (célula terminal)	Grânulos específicos, substâncias farmacologicamente ativas	Defesa contra helmintos parasitos; modulação do processo inflamatório Participação em reações alérgicas Ação antiviral
• Basófilo (célula terminal)	Grânulos específicos contendo histamina e heparina	Liberação de histamina e outros mediadores da inflamação Participação em reações alérgicas Imunomodulação de linfócitos T
• Monócito (não é célula terminal)	Lisossomos (grânulos azurófilos)	Diferenciação em macrófagos teciduais, que fagocitam, matam e digerem protozoários, certas bactérias, vírus e células senescentes Apresentação de antígenos para linfócitos
• Linfócito B	Imunoglobulinas	Diferenciação em plasmócitos (células produtoras de anticorpos)
• Linfócito T (citotóxicos, supressores e helper)	Substâncias que matam células. Substâncias que controlam a atividade de outros leucócitos (interleucinas)	Destruição de células infectadas. Modulação da atividade de outros leucócitos
Linfócito NK (*natural killer cell*) Não tem as moléculas marcadoras dos linfócitos T e B	Ataca células infectadas por vírus e células cancerosas, sem necessitar de estimulação prévia	Destruição de células tumorais e de células infectadas por vírus
Plaquetas	Fatores de coagulação do sangue	Coagulação do sangue

das vênulas e capilares e concentram-se rapidamente nos tecidos lesionados ou atacados por microrganismos, nos quais desempenham suas funções defensivas. Diapedese é a saída ativa de leucócitos do sistema circulatório, por movimentos ameboides. O sangue transporta oxigênio (Figura 12.2), ligado à hemoglobina dos eritrócitos, e gás carbônico (CO_2), ligado à hemoglobina e a outras proteínas dos eritrócitos, ou dissolvido no plasma. O plasma também transporta nutrientes e metabólitos dos locais de absorção ou síntese, distribuindo-os pelo organismo. Transporta, ainda, escórias do metabolismo que são removidas do sangue pelos órgãos de excreção. Como veículo de distribuição dos hormônios, o sangue possibilita a troca de mensagens químicas entre órgãos distantes. Tem, ainda, papel regulador na distribuição de calor, no equilíbrio acidobásico e no equilíbrio osmótico dos tecidos.

▶ Composição do plasma

O plasma é uma solução aquosa que contém componentes de pequeno e de elevado peso molecular, que correspondem a 10% do seu volume. As proteínas plasmáticas correspondem a 7% e os sais inorgânicos, a 0,9%, sendo o restante formado por compostos orgânicos diversos, tais como aminoácidos, vitaminas, hormônios e glicose.

Os componentes de baixo peso molecular do plasma estão em equilíbrio, através das paredes dos capilares e das vênulas, com o líquido intersticial dos tecidos. Por isso, a composição do plasma é um indicador da composição do líquido extracelular.

As principais proteínas do plasma são as **albuminas**, as **alfa**, **beta** e **gamaglobulinas**, as **lipoproteínas** e as proteínas que participam da coagulação do sangue, como **protrombina** e **fibrinogênio**. As albuminas, que são sintetizadas no fígado e muito abundantes no plasma sanguíneo, desempenham papel fundamental na manutenção da pressão osmótica do sangue. Deficiência em albuminas causa edema generalizado. As gamaglobulinas são anticorpos e, por isso, também chamadas **imunoglobulinas** (ver Capítulo 14). O sistema de coagulação, além das plaquetas, engloba uma cascata complexa de pelo menos 16 proteínas plasmáticas e algumas enzimas e cofatores enzimáticos envolvidos na formação do coágulo. Além disso, enzimas plasmáticas responsáveis pela destruição posterior do coágulo também são importantes para a restauração funcional dos vasos.

Figura 12.2 A curva mostra o grau de oxigenação do sangue em diversos vasos sanguíneos. A quantidade de oxigênio (pressão de O_2) aumenta nos capilares pulmonares, mantém-se alta nas artérias e cai nos capilares gerais do corpo, onde ocorrem as trocas entre o sangue e os tecidos.

▶ Coloração das células do sangue

As células do sangue geralmente são estudadas em esfregaços preparados pelo espalhamento de uma gota de sangue sobre uma lâmina, onde as células ficam estiradas e separadas, o que facilita a observação ao microscópio óptico.

Esses esfregaços são corados com misturas especiais, que contêm eosina (corante ácido), azul de metileno (corante básico) e azures (corantes básicos de cor púrpura). São muito utilizadas as misturas de Leishman, Wright e Giemsa, designadas com os nomes dos pesquisadores que as introduziram. Com essas misturas de corantes, as estruturas acidófilas tornam-se de cor rosa, as basófilas, de cor azul e as que fixam os azures, ditas **azurófilas**, de cor púrpura.

▶ Eritrócitos

Os **eritrócitos**, ou **hemácias** dos mamíferos, são anucleados e contêm grande quantidade de hemoglobina, uma proteína transportadora de O_2 e CO_2. Em condições normais, esses corpúsculos, ao contrário dos leucócitos, não saem do sistema circulatório, permanecendo sempre no interior dos vasos. Os eritrócitos humanos têm a forma de disco bicôncavo (Figura 12.3). Quando suspensos em

Para saber mais

Reticulócitos são eritrócitos imaturos recém-saídos da medula óssea, encontrados no sangue em pequenas quantidades (0,5% a 2,5% do número de hemácias em adultos). O número elevado de reticulócitos sugere uma vida curta dos eritrócitos e consequente resposta da medula óssea produzindo mais células; possíveis causas seriam hemorragia ou hemólise associada a uma parasitose ou doença autoimune, por exemplo. O número reduzido de reticulócitos sugere produção diminuída de eritrócitos; neste caso, a morfologia dos eritrócitos no esfregaço sanguíneo é muito importante para o diagnóstico. Eritrócitos normais são uniformes e apresentam 7 a 7,9 μm de diâmetro; células com diâmetro maior do que 9 μm são chamadas macrócitos, enquanto as menores que 6 μm são denominadas micrócitos. O grande número de eritrócitos com tamanhos variados denomina-se anisocitose, enquanto o aparecimento de formas diferenciadas denomina-se poiquilocitose. O aumento na concentração de eritrócitos chama-se eritrocitose ou policitemia. Pode ser apenas uma adaptação fisiológica, como acontece com as pessoas que vivem em grandes altitudes, onde a tensão de O_2 na atmosfera é baixa. Certo grau de poiquilocitose também é observado nesses indivíduos. A policitemia pode ser relacionada com doenças com diferentes graus de gravidade. A policitemia acentuada aumenta muito a viscosidade do sangue e pode dificultar a circulação nos capilares. Na policitemia o hematócrito está elevado, indicando o aumento no volume ocupado pelos eritrócitos.

soluções isotônicas, têm em média 7,5 μm de diâmetro, com 2,6 μm de espessura próximo à sua borda e 0,8 μm no centro. A forma bicôncava dos eritrócitos normais proporciona grande superfície em relação ao volume, o que facilita as trocas de gases. Os eritrócitos são flexíveis, passando facilmente pelas bifurcações dos capilares mais finos, onde sofrem deformações temporárias, mas não se rompem.

A concentração normal de eritrócitos no sangue é de aproximadamente 4 a 5,4 milhões por microlitro (mm^3), na mulher, e de 4,6 a 6 milhões por microlitro, no homem.

Por serem ricos em hemoglobina, uma proteína básica, os eritrócitos são acidófilos, corando-se pela eosina.

A forma bicôncava é mantida por proteínas estruturais do citoesqueleto e ligadas à membrana da hemácia, como, por exemplo, espectrina, anquirina, actina, proteína 4.1 e banda 3. Anormalidades ou deficiências dessas proteínas levam à formação de eritrócitos deformados, como ocorre, por exemplo, na **esferocitose** e **eliptocitose hereditária**. Eritrócitos usam energia derivada da glicose. Cerca de 90% da glicose são degradados pela via anaeróbia até o estado de lactato, e os 10% restantes são utilizados pela via pentose-fosfato.

Ao penetrarem a corrente sanguínea, vindos da medula óssea vermelha, na qual são formados, os eritrócitos imaturos (reticulócitos) contêm ainda certa quantidade de ribossomos. Quando corados apresentam uma cor azulada, devido à basofilia do RNA. Certos corantes, como o azul brilhante de cresil, precipitam o RNA, dando origem a uma delicada rede de material basófilo, que aparece bem corado em azul.

A molécula da **hemoglobina** (proteína conjugada com ferro) é formada por quatro subunidades, cada uma contendo um grupo heme ligado a um polipeptídio. O grupo heme é um derivado porfirínico que contém Fe^{2+}.

Devido a variações nas cadeias polipeptídicas, distinguem-se vários tipos de hemoglobina, dos quais três são considerados normais – as hemoglobinas A1, A2 e F.

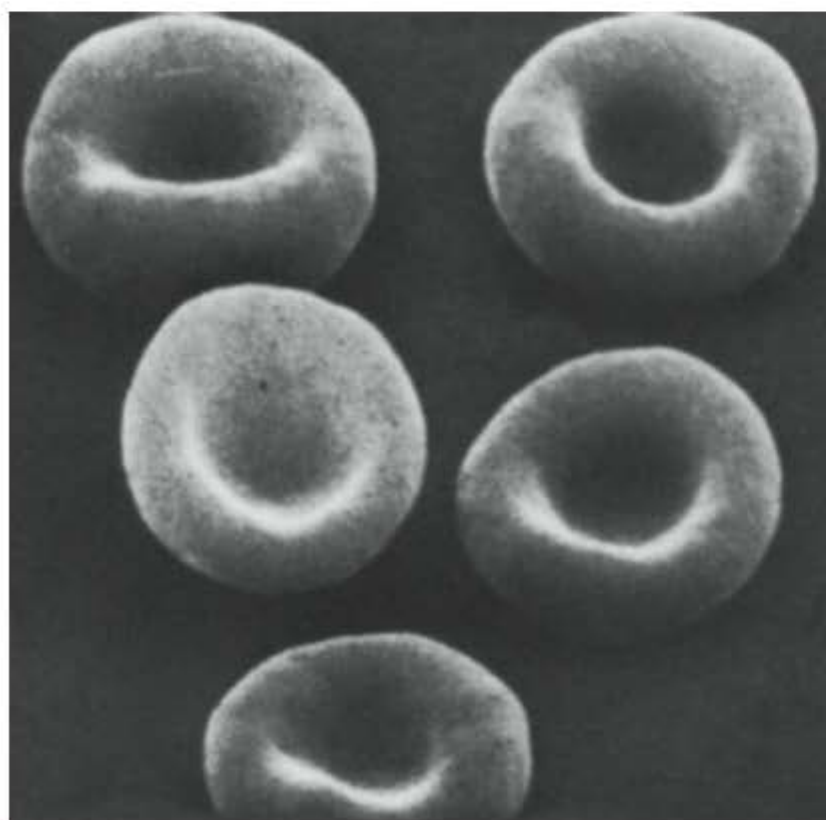



Figura 12.3 Micrografia eletrônica de varredura de eritrócitos humanos normais. Note a forma bicôncava desses corpúsculos. (6.500×.)

Histologia aplicada

As anemias são caracterizadas pela baixa concentração de hemoglobina no sangue, ou pela presença de hemoglobina não funcional, o que resulta em oxigenação reduzida para os tecidos. Muitas vezes, a anemia é consequência de uma diminuição no número de eritrócitos. No entanto, o número de eritrócitos pode ser normal, mas cada um deles conter pouca hemoglobina. Nesse caso, os eritrócitos se coram mal, e, por isso, este tipo de anemia é denominado hipocrômica. As anemias podem ser causadas por: (1) hemorragia; (2) produção insuficiente de eritrócitos pela medula óssea; (3) produção de eritrócitos com pouca hemoglobina; (4) destruição acelerada dos eritrócitos. Cada uma dessas condições pode ter causas variadas, e, por esse motivo, muitas vezes as anemias são manifestações de outras doenças subjacentes. A identificação das causas da anemia exige a análise do histórico e dos sintomas do paciente, exame físico e testes laboratoriais como o hemograma completo, contagem de reticulócitos e análise do esfregaço de sangue periférico. Na análise do esfregaço sanguíneo, o tamanho, a forma, a coloração e as inclusões nos eritrócitos (geralmente contendo fragmentos de RNA, DNA, hemoglobina desnaturada ou ferro) são relevantes. A existência de núcleos nos eritrócitos circulantes sugere saída prematura dos reticulócitos da medula óssea, ocasionada por resposta da medula a uma forte anemia (frequentemente hemolítica ou associada a um processo tumoral). Em algumas parasitoses, como a malária, por exemplo, é possível a observação de inclusões nos eritrócitos, correspondentes aos parasitos.

A hemoglobina A1 (Hb A1) representa cerca de 97% e a hemoglobina A2 (Hb A2), cerca de 2% da hemoglobina do adulto normal. O terceiro tipo de hemoglobina normal é característico do feto, sendo conhecido como hemoglobina fetal ou F (Hb F). Representa 100% da hemoglobina do feto e cerca de 80% da hemoglobina do recém-nascido, e sua taxa baixa progressivamente até o oitavo mês de idade, quando alcança 1%, porcentagem semelhante à encontrada no adulto.

A hemoglobina fetal é muito ávida pelo oxigênio, tendo importante papel na vida fetal, pois o feto não tem acesso ao ar e obtém oxigênio do sangue materno, através da placenta.

Durante a maturação na medula óssea, o eritrócito perde o núcleo e as outras organelas, não podendo renovar suas

Para saber mais

Nos pulmões, em que a pressão de oxigênio é alta, cada molécula de hemoglobina se combina com quatro moléculas de O_2 (uma molécula de O_2 para cada Fe^{2+} da hemoglobina), formando-se a oxi-hemoglobina. Essa combinação é reversível, e o oxigênio transportado pela hemoglobina é transferido para os tecidos, onde a pressão de O_2 é baixa. A combinação da hemoglobina com o CO_2 que é normalmente produzido nos tecidos origina a carbamino-hemoglobina. Essa combinação também é facilmente reversível quando o sangue chega aos pulmões. No entanto, a maior parte do CO_2 é transportada, dos tecidos para os pulmões, dissolvida no plasma. O monóxido de carbono (CO) reage com hemoglobina, para formar a carbo-hemoglobina. A afinidade da hemoglobina é cerca de 200 vezes maior para CO do que para O_2. O monóxido de carbono aspirado desloca o O_2 e impossibilita seu transporte pela hemoglobina, determinando uma deficiência na oxigenação dos tecidos, que pode levar à morte. Fontes exógenas comuns de CO são a fumaça do cigarro e os produtos de combustão gerados por automóveis.

moléculas. Ao fim de 120 dias (em média) as enzimas já estão em nível crítico, o rendimento dos ciclos metabólicos geradores de energia é insuficiente e o corpúsculo é digerido pelos macrófagos, principalmente no baço.

Figura 12.4 Micrografia eletrônica de varredura de um eritrócito em forma de foice de uma pessoa homozigota para o gene da HbS (anemia falciforme). (6.500×.)

▸ Leucócitos

Os **leucócitos** (Figura 12.5) são incolores, de forma esférica quando em suspensão no sangue e têm a função de proteger o organismo contra infecções. São produzidos na medula óssea (assim como os eritrócitos) ou em tecidos linfoides (Capítulo 14) e permanecem temporariamente no sangue. Diversos tipos de leucócitos utilizam o sangue como meio de transporte para alcançar seu destino final, os tecidos. São classificados em dois grupos, os **granulócitos** e os **agranulócitos**.

Os **granulócitos** têm núcleo de forma irregular e mostram no citoplasma grânulos específicos que, ao microscópio eletrônico, aparecem envoltos por membrana. De acordo com a afinidade tintorial dos grânulos específicos, distinguem-se três tipos de granulócitos: **neutrófilos**, **eosinófilos** e **basófilos**. Além dos grânulos específicos, essas células contêm grânulos azurófilos, que se coram em púrpura, e são lisossomos. A Tabela 12.2 mostra a composição molecular dos grânulos específicos e azurófilos.

Histologia aplicada

Diversas alterações hereditárias da molécula de hemoglobina causam doenças, como a anemia falciforme, por exemplo. Essa doença é devida à mutação de um único nucleotídio no DNA do gene para a cadeia beta da hemoglobina. O código GAA para ácido glutâmico é modificado para GUA, código da valina. A hemoglobina que se forma (Hb S) difere da normal apenas pela presença de valina em vez de ácido glutâmico na posição 6 das cadeias beta da hemoglobina. No entanto, as consequências desta substituição de apenas um aminoácido são imensas. Quando desoxigenada, como acontece nos capilares, a Hb S se polimeriza e forma agregados que conferem ao eritrócito uma forma comparável a um crescente ou uma foice (Figura 12.4). Esse eritrócito falciforme não tem flexibilidade, é frágil e tem vida curta. O sangue se torna mais viscoso, e o fluxo sanguíneo nos capilares é prejudicado, levando os tecidos a uma deficiência em oxigênio (hipoxia). Pode também haver lesão da parede capilar e coagulação sanguínea.

Pelo menos duas condições que afetam o metabolismo do ferro podem resultar em anemias microcíticas e hipocrômicas, caracterizadas por eritrócitos pequenos e pouco corados: deficiência de ferro e anemias sideroblásticas. Recém-nascidos, crianças e mulheres em idade fértil estão mais sujeitos à anemia por deficiência de ferro; este tipo de anemia em homens e em mulheres na pós-menopausa pode indicar a existência de algum sangramento crônico (p. ex., gástrico). As anemias sideroblásticas se desenvolvem quando a incorporação de ferro no grupo heme é bloqueada, resultando em um acúmulo de ferro na mitocôndria dos eritrócitos em desenvolvimento. Quando corados com azul da prússia, os depósitos de ferro aparecem como um anel ao redor do núcleo dessas células ainda imaturas. O bloqueio na incorporação do ferro pode ser devido a deficiências na atividade de enzimas envolvidas na síntese do grupo heme. Essas deficiências podem ser hereditárias (p. ex., porfiria) ou adquiridas (p. ex., envenenamento por chumbo).

Chama-se esferocitose hereditária um grupo de doenças das hemácias, geneticamente transmitidas, caracterizadas por hemácias esféricas e muito vulneráveis à ação dos macrófagos, causando anemia e outros distúrbios. A esferocitose é consequência de defeitos nas proteínas do citoesqueleto dos eritrócitos, que impossibilitam a manutenção da forma bicôncava. A remoção cirúrgica do baço melhora os sintomas da esferocitose hereditária, porque o baço contém grande quantidade de macrófagos e é o principal órgão em que as hemácias são normalmente destruídas (ver Capítulo 14).

Tabela 12.2 • Composição dos grânulos dos leucócitos humanos.

Tipo celular	Grânulos específicos	Grânulos azurófilos
Neutrófilo	Fosfatase alcalina Colagenase (gelatinase) Lactoferrina Lisozima Proteínas básicas antibacterianas, não enzimáticas Lipocalina	Fosfatase ácida α-Manosidase Arilsulfatase β-Galactosidase β-Glicosidase Catepsina 5′-Nucleotidase Elastase Colagenase Mieloperoxidase Lisozima Proteínas antibacterianas catiônicas
Eosinófilo	Proteína catiônica eosinofílica Peroxidase eosinofílica Proteína básica principal Neurotoxina derivada de eosinófilos	–
Basófilo	Histamina Peroxidase Proteína básica principal Sulfatado de condroitina A Carboxipeptidase A β-glicuronidase Basogranulina Proteína de Charcot-Leyden	–

O núcleo dos **agranulócitos** tem forma mais regular e o citoplasma não tem granulações específicas, podendo apresentar grânulos azurófilos, inespecíficos, presentes também em outros tipos celulares. Há dois tipos de agranulócitos: os **linfócitos** e os **monócitos** (Figura 12.5).

O número de leucócitos por microlitro (mm^3) de sangue no adulto normal é de 4.500 a 11.500. A Tabela 12.3 mostra o número e a porcentagem de glóbulos sanguíneos. Chama-se **leucocitose** o aumento e **leucopenia** a diminuição do número de leucócitos no sangue.

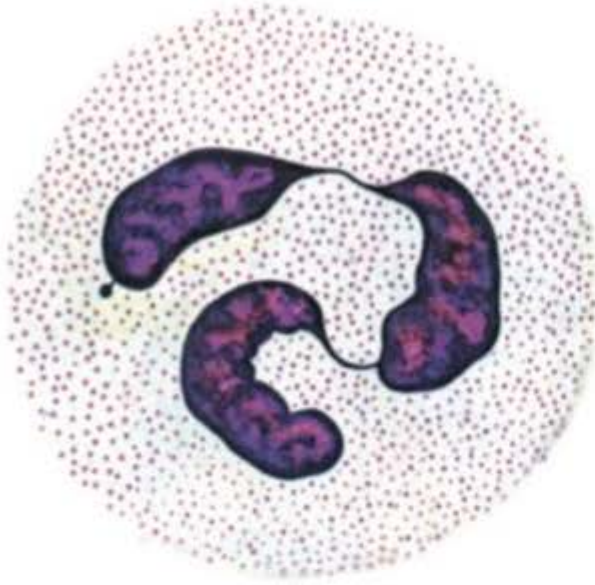
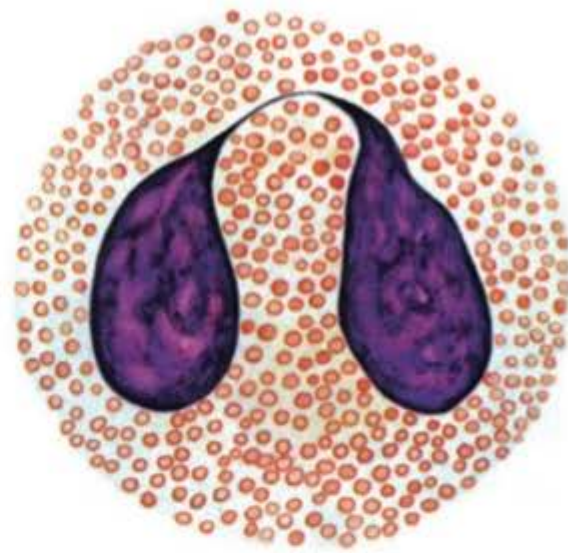
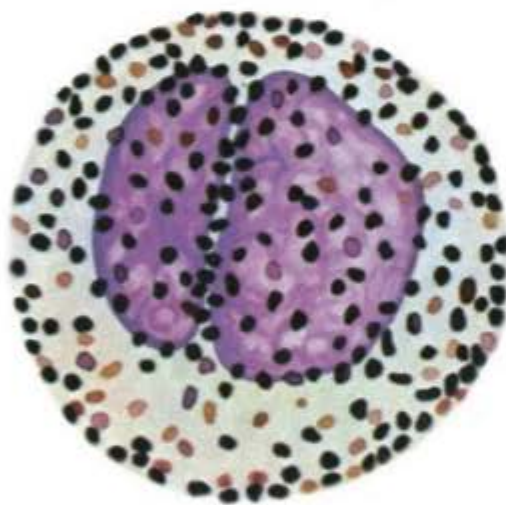
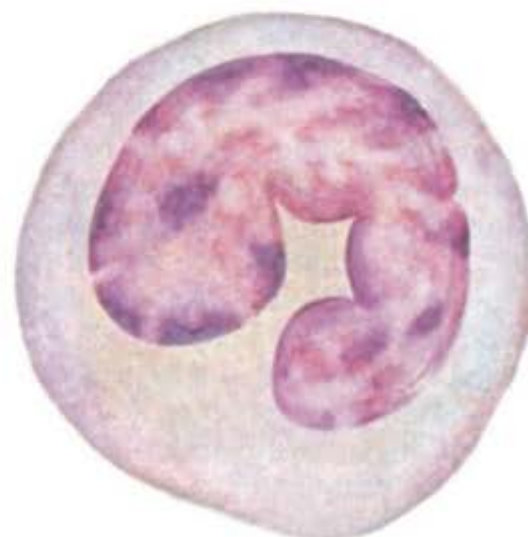



Figura 12.5 Desenhos dos cinco tipos de leucócitos do sangue humano. Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos têm grânulos que se coram de maneira específica com certos corantes e são chamados granulócitos. Os linfócitos e monócitos são agranulócitos, apresentando grânulos azurófilos (lisossomos) encontrados também em outros tipos celulares.

Tabela 12.3 • Quantidade e porcentagem dos glóbulos do sangue (adulto).

Glóbulo	Quantidade aproximada por microlitro, mℓ*	Porcentagem aproximada
Hemácias	Na mulher: 4,0 a 5,4 milhões No homem: 4,6 a 6,0 milhões	–
Reticulócitos	–	0,5 a 2,5% do número de hemácias
Leucócitos	4.500 a 11.500	–
Neutrófilos	2.300 a 8.100	50 a 70%
Eosinófilos	0 a 400	1 a 3%
Basófilos	0 a 100	0 a 2%
Linfócitos	800 a 4.800	18 a 42%
Monócitos	90 a 1.300	2 a 11%
Plaquetas	150.000 a 450.000	–

*Microlitro (mℓ) e milímetro cúbico (mm^3) são unidades idênticas.

Para saber mais

Constantemente os leucócitos deixam os capilares e vênulas por diapedese, passando entre as células endoteliais para penetrar o tecido conjuntivo, onde muitos morrem por apoptose (ver Capítulo 3). Calcula-se que, no adulto típico, bilhões de granulócitos morram diariamente no tecido conjuntivo. Os restos celulares são removidos rapidamente pelos macrófagos, sem desencadear resposta inflamatória. Todavia, quando os tecidos são invadidos por microrganismos os leucócitos são atraídos por quimiotaxia, isto é, por substâncias originadas dos tecidos, do plasma sanguíneo, de outros leucócitos e dos microrganismos que provocam nos leucócitos uma resposta migratória, dirigindo-se estas células para os locais onde existe maior concentração dos agentes quimiotáticos.

A contagem diferencial de leucócitos circulantes, feita rotineiramente no hemograma, pode indicar a existência de uma grande variedade de doenças; da mesma maneira, a análise morfológica do núcleo e citoplasma dos leucócitos pode ser determinante para o diagnóstico de diferentes doenças e síndromes.

▸ Neutrófilos

Os **neutrófilos**, ou **leucócitos polimorfonucleares**, são células arredondadas com diâmetros entre 10 e 14 μm, têm núcleos formados por dois a cinco lóbulos (mais frequentemente, três lóbulos) ligados entre si por finas pontes de cromatina (Figura 12.6). A célula muito jovem tem núcleo não segmentado em lóbulos, sendo chamada de **neutrófilo com núcleo em bastonete** ou, simplesmente, **bastonete**. Nessas células, o núcleo tem a forma de um bastonete curvo (Figura 13.5).

Nos núcleos dos neutrófilos das pessoas do sexo feminino, aparece frequentemente um pequeno apêndice, muito menor do que um lóbulo nuclear, com a forma de uma raquete. Essa raquete contém a cromatina sexual, constituída por um cromossomo X heterocromático (condensado) que não transcreve seus genes.

O citoplasma do neutrófilo apresenta predominantemente grânulos específicos e azurófilos. Enquanto os grânulos azurófilos (lisossomos) contêm proteínas e peptídios destinados à digestão e morte de microrganismos (Tabela 12.2), os grânulos específicos, além de apresentar enzimas importantes no combate aos microrganismos, também têm componentes para reposição de membrana e auxiliam na proteção da célula contra agentes oxidantes. Os grânulos azurófilos contêm em seu interior uma matriz rica em proteoglicanos sulfatados, importantes para manter os

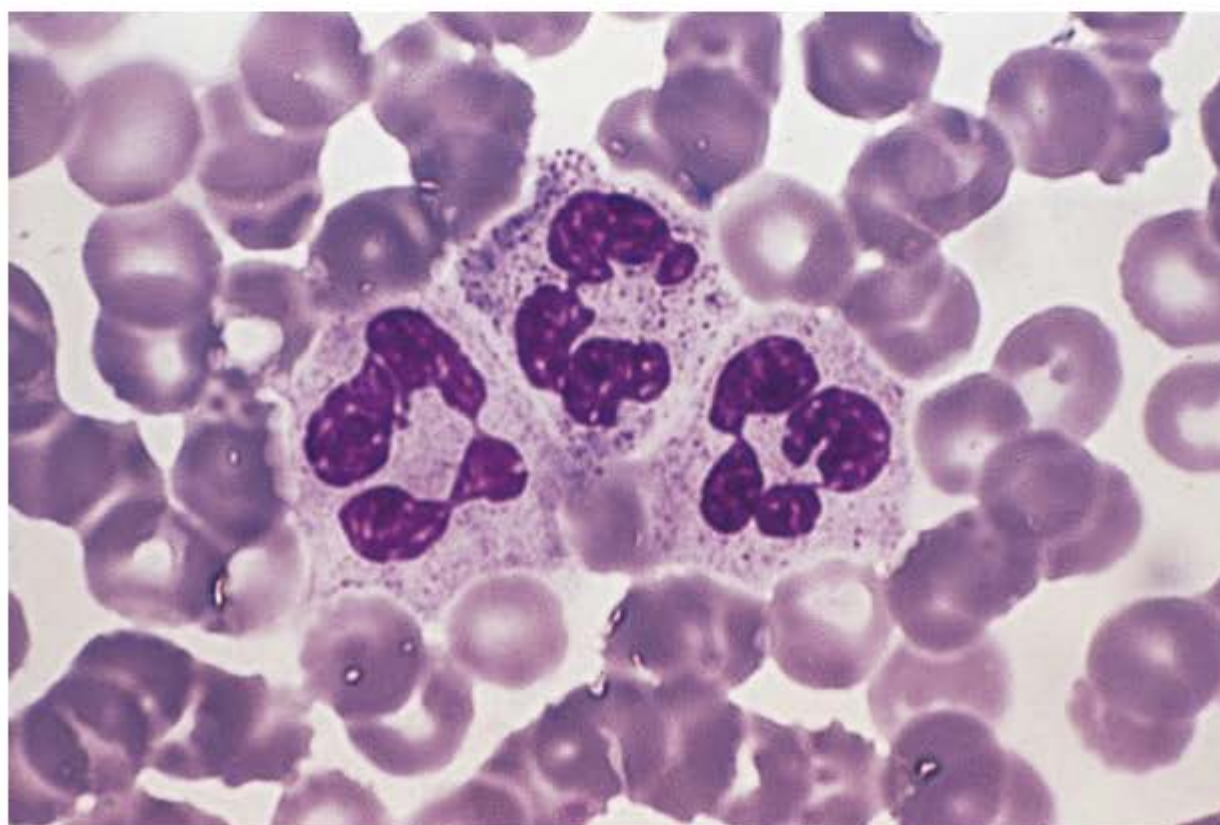



Figura 12.6 A fotomicrografia de um esfregaço de sangue mostra três neutrófilos e diversos eritrócitos. Cada neutrófilo tem apenas um núcleo, porém com um número variável de lóbulos. A forma bicôncava dos eritrócitos é evidenciada pela coloração mais clara no centro das células. (Coloração pelo Giemsa. Grande aumento.)

Histologia aplicada

No sangue normal existem apenas poucos bastonetes, e o aumento da quantidade dessas células indica um aumento na produção de neutrófilos pela medula óssea vermelha. Os neutrófilos cujos núcleos têm mais de cinco lóbulos são chamados hipersegmentados e geralmente são células velhas. Embora em condições normais exista um paralelismo entre o número de lóbulos e a idade do neutrófilo, em certas doenças, como, por exemplo, na anemia megaloblástica, é possível encontrar neutrófilos jovens, porém com o núcleo hipersegmentado.

Os neutrófilos constituem a primeira linha de defesa do organismo, fagocitando, matando e digerindo bactérias e fungos. O aumento do número de neutrófilos é denominado neutrofilia e frequentemente indica uma infecção bacteriana. Uma forma de neutrofilia benigna, no entanto, frequentemente está associada a estresse, exercício físico intenso ou ingestão de certos medicamentos à base de epinefrina e cortisona. A diminuição do número de neutrófilos denomina-se neutropenia e frequentemente é causada por tratamento farmacológico prolongado ou infecção viral.

diversos componentes do grânulo em estado quiescente (Tabela 12.2). Grânulos atípicos ou vacúolos no citoplasma dos neutrófilos podem sugerir diferentes condições patológicas, como infecções bacterianas e inflamações sistêmicas.

Ao microscópio eletrônico (Figura 12.7) os grânulos azurófilos são maiores e mais elétron-densos do que os grânulos específicos.

O neutrófilo é uma célula em estágio final de diferenciação, realizando uma síntese proteica muito limitada. Apresenta poucos perfis do retículo endoplasmático granuloso, raros ribossomos livres, poucas mitocôndrias e complexo de Golgi rudimentar.

▸ Eosinófilos

Os **eosinófilos** são muito menos numerosos do que os neutrófilos, constituindo apenas 1 a 3% do total de leucócitos. Essas células têm aproximadamente o mesmo tamanho dos neutrófilos, ou são ligeiramente maiores. Seu núcleo em geral é bilobulado (Figura 12.8). No eosinófilo o retículo endoplasmático, as mitocôndrias e o complexo de Golgi são pouco desenvolvidos. A principal característica para a identificação do eosinófilo são granulações ovoides que se coram pela eosina (granulações acidófilas). Essas granulações são maiores do que as dos neutrófilos, medindo de 0,5 a 1,5 μm no seu maior eixo.

Paralelamente ao eixo maior do grânulo, encontra-se um cristaloide ou ***internum*** alongado, elétron-denso (Figura 12.9). O principal componente do *internum* é a

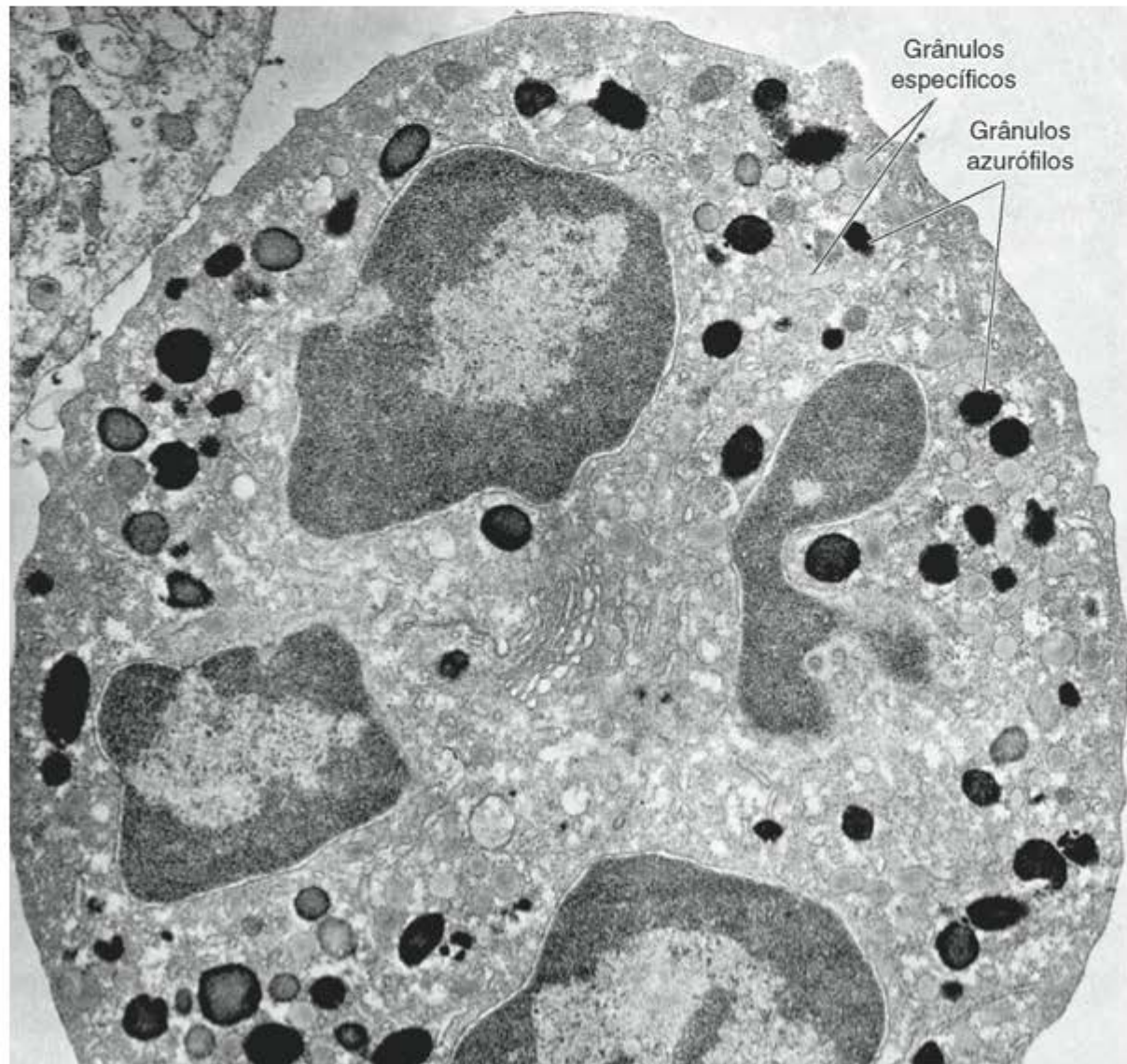



Figura 12.7 Micrografia eletrônica de um neutrófilo humano após reação histoquímica para peroxidase. O citoplasma contém dois tipos de grânulos: os grânulos específicos são menores e pálidos por serem peroxidase-negativos; os grânulos azurófilos são maiores e peroxidase-positivos. O núcleo, lobulado, aparece em quatro partes separadas. (27.000×. Reproduzida, com autorização, de Bainton DF: Selective abnormalities of azurophil and specific granules of human neutrophilic leukocytes. *Fed Proc* **40**:1443, 1981.)

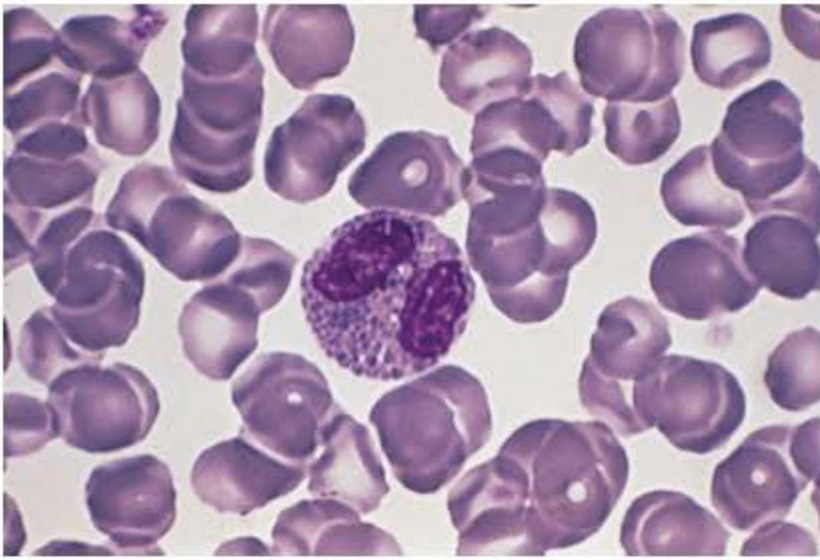



Figura 12.8 Fotomicrografia de um eosinófilo, com seu núcleo bilobulado e grânulos citoplasmáticos eosinofílicos grosseiros. (Coloração pelo Giemsa. Grande aumento.)

proteína básica principal, rica em arginina, que constitui 50% das proteínas do grânulo e é responsável por sua acidofilia. A camada que envolve o *internum* é menos densa aos elétrons, denomina-se ***externum*** ou matriz e é rica em proteína catiônica eosinofílica, peroxidase eosinofílica e neurotoxina derivada de eosinófilos. A proteína catiônica e a neurotoxina são ribonucleases, com atividade antiviral. Ademais, a proteína catiônica promove o aparecimento de poros nas células-alvo (ação citotóxica), induz a desgranulação de mastócitos e basófilos e modula negativamente a atividade linfocitária. Tanto a proteína catiônica quanto a proteína básica principal têm atividades antibacteriana e antiparasitária. A peroxidase está envolvida na geração de espécies reativas de oxigênio, um importante mecanismo de defesa. No entanto, essas proteínas, quando liberadas, são também capazes de promover dano tecidual. Dentre

Figura 12.9 Micrografia eletrônica de um eosinófilo. Note os grânulos típicos dessa célula. Cada grânulo tem uma parte central discoide e densa aos elétrons (aparece escura na micrografia), denominada *internum*. Em volta do *internum* nota-se uma matriz ou *externum* envolvida por membrana. EG, grânulo eosinófilo; N, núcleo; M, mitocôndria. (20.000×.)

outras substâncias secretadas pelos eosinófilos estão citocinas (pelo menos 11 interleucinas diferentes e interferona, por exemplo) e mediadores inflamatórios lipídicos (leucotrienos), que exacerbam a resposta inflamatória. Sabe-se também que os eosinófilos apresentam antígenos para os linfócitos.

Para saber mais

Enquanto estão no sangue circulante os neutrófilos são esféricos e não fagocitam, tornam-se ameboides e fagocitários tão logo encontram um substrato sólido sobre o qual possam emitir pseudópodos. O microrganismo invasor é rodeado por pseudópodos, que se fundem em torno dele. Assim, o microrganismo finalmente ocupa um vacúolo (fagossomo) delimitado por uma membrana derivada da superfície do neutrófilo. Logo após, os grânulos específicos situados nas proximidades fundem suas membranas com a dos fagossomos e esvaziam seu conteúdo no interior deles. Em seguida, os grânulos azurófilos descarregam suas enzimas no fagossomo, onde ocorrem a morte e a digestão dos microrganismos. Bombas de prótons localizadas na membrana do fagossomo acidificam o interior desse vacúolo. O pH ácido pode matar bactérias e constitui ambiente adequado à atividade das hidrolases dos grânulos azurófilos.

Durante a fagocitose há um aumento brusco e acentuado no consumo de oxigênio, devido à produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e ânion superóxido (O_2^-), que é um radical livre muito reativo, formado pela adição de um elétron ao oxigênio (O_2). A enzima NADPH oxidase é essencial para a geração dessas e de outras espécies reativas de oxigênio. Os ânions superóxido e o peróxido de hidrogênio, ambos oxidantes enérgicos, são muito importantes para a morte dos microrganismos fagocitados, juntamente com as enzimas contidas nos grânulos. A lisozima ataca os peptidoglicanos da parede de bactérias gram-positivas. A lactoferrina é uma proteína ávida por ferro e, como esse mineral é importante para a nutrição bacteriana, sua remoção prejudica o metabolismo das bactérias. Lisozima e lactoferrina são componentes dos grânulos específicos dos neutrófilos (Tabela 12.2). Morto o microrganismo, as enzimas lisossômicas promovem sua hidrólise em moléculas pequenas que se difundem para fora do fagossomo. Como nem todas as bactérias são mortas e digeridas e nem todos os neutrófilos sobrevivem à ação bacteriana, pode aparecer um líquido viscoso, geralmente amarelado, contendo bactérias, neutrófilos mortos, material semidigerido e líquido extracelular, chamado pus.

Histologia aplicada

Granulomatose crônica é uma doença ocasionada por disfunção da enzima NADPH oxidase, caracterizada por uma profunda imunodeficiência e predisposição para infecções bacterianas e fúngicas. No entanto, portadores dessa doença conseguem combater diversos microrganismos, diferentemente de indivíduos com neutropenia acentuada, para quem até mesmo microrganismos não patogênicos são uma ameaça. Isso demonstra que, embora os radicais livres de oxigênio sejam muito importantes na função dos neutrófilos, essas células têm ainda outros mecanismos de defesa eficientes e variados.

Histologia aplicada

Os eosinófilos fagocitam e digerem complexos de antígenos com anticorpos que aparecem em casos de alergia, como a asma brônquica, por exemplo. Experimentalmente foi observado que o eosinófilo não fagocita soroalbumina bovina (antígeno) nem seu anticorpo (gamaglobulina específica) isoladamente. Todavia, o eosinófilo fagocita o complexo desse antígeno com o seu anticorpo. Esses granulócitos são atraídos para as áreas de inflamação alérgica pela histamina, produzida principalmente por basófilos e mastócitos. Lá chegando, promovem a desgranulação nessas células e liberam mediadores inflamatórios.

Níveis elevados de proteínas provenientes dos grânulos eosinofílicos são encontrados no fluido bronquioalveolar de pacientes asmáticos. Principalmente devido ao seu papel na desgranulação de mastócitos e basófilos e pela liberação de citocinas, acredita-se que o eosinófilo desempenhe um papel importante na patogênese da asma.

Através da proteína básica e outras, os eosinófilos participam da defesa contra os parasitos, como, por exemplo, o *Schistosoma mansoni* e o *Trypanosoma cruzi*. Tanto nos parasitoses como nos casos de alergia, aumenta o número de eosinófilos no sangue (eosinofilia).

Os eosinófilos não são células especializadas para a fagocitose de microrganismos. Sua atividade defensiva é realizada pela liberação seletiva do conteúdo de seus grânulos para o meio extracelular e pela fagocitose e destruição de complexos antígeno-anticorpo.

Os corticosteroides (hormônios da camada cortical da adrenal) induzem uma queda imediata na concentração dos eosinófilos no sangue e nos locais de inflamação. Esses hormônios retardam a passagem dos eosinófilos da medula óssea, onde são produzidos, para a corrente circulatória.

▸ Basófilos

O **basófilo** (Figuras 12.10 e 12.11) tem núcleo volumoso, com forma retorcida e irregular, geralmente com o aspecto da letra S. O citoplasma é carregado de grânulos maiores do que os dos outros granulócitos, os quais muitas vezes obscurecem o núcleo. Ao microscópio eletrônico os grânulos dos basófilos são muito elétron-densos (Figura 12.12) e frequentemente contêm filamentos ou partículas alongadas. Os basófilos constituem menos de 2% dos leucócitos do sangue, e, por isso, é difícil encontrá-los nos esfregaços. Sua meia-vida no sangue é estimada em 1 a 2 dias.

Seus grânulos medem 0,15 a 0,5 μm de diâmetro e, como os grânulos dos mastócitos, são metacromáticos. Contêm histamina, fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos, e heparina, que é responsável pela metacromasia do grânulo.

A membrana plasmática dos basófilos, como a dos mastócitos, também apresenta receptores para a imunoglobulina E (IgE). Os basófilos liberam seus grânulos para o meio extracelular, sob a ação dos mesmos estímulos que promovem a expulsão dos grânulos dos mastócitos. No entanto, apesar das semelhanças, basófilos e mastócitos não são aspectos diferentes do mesmo tipo celular, pois se originam na medula óssea de precursores diferentes. Além das proteínas contidas nos grânulos, os basófilos também secretam citocinas (IL-4, IL-13, por exemplo) e leucotrienos, que são mediadores inflamatórios. Acredita-se que por meio da secreção de citocinas os basófilos modulem a função de determinadas populações de linfócitos T, tendo, portanto, uma ação imunomoduladora.

Figura 12.10 Dois leucócitos e diversos eritrócitos. A célula da direita é um basófilo; a da esquerda é um neutrófilo. Há diversos grânulos sobre o núcleo do basófilo. (Coloração pelo Giemsa. Grande aumento.)

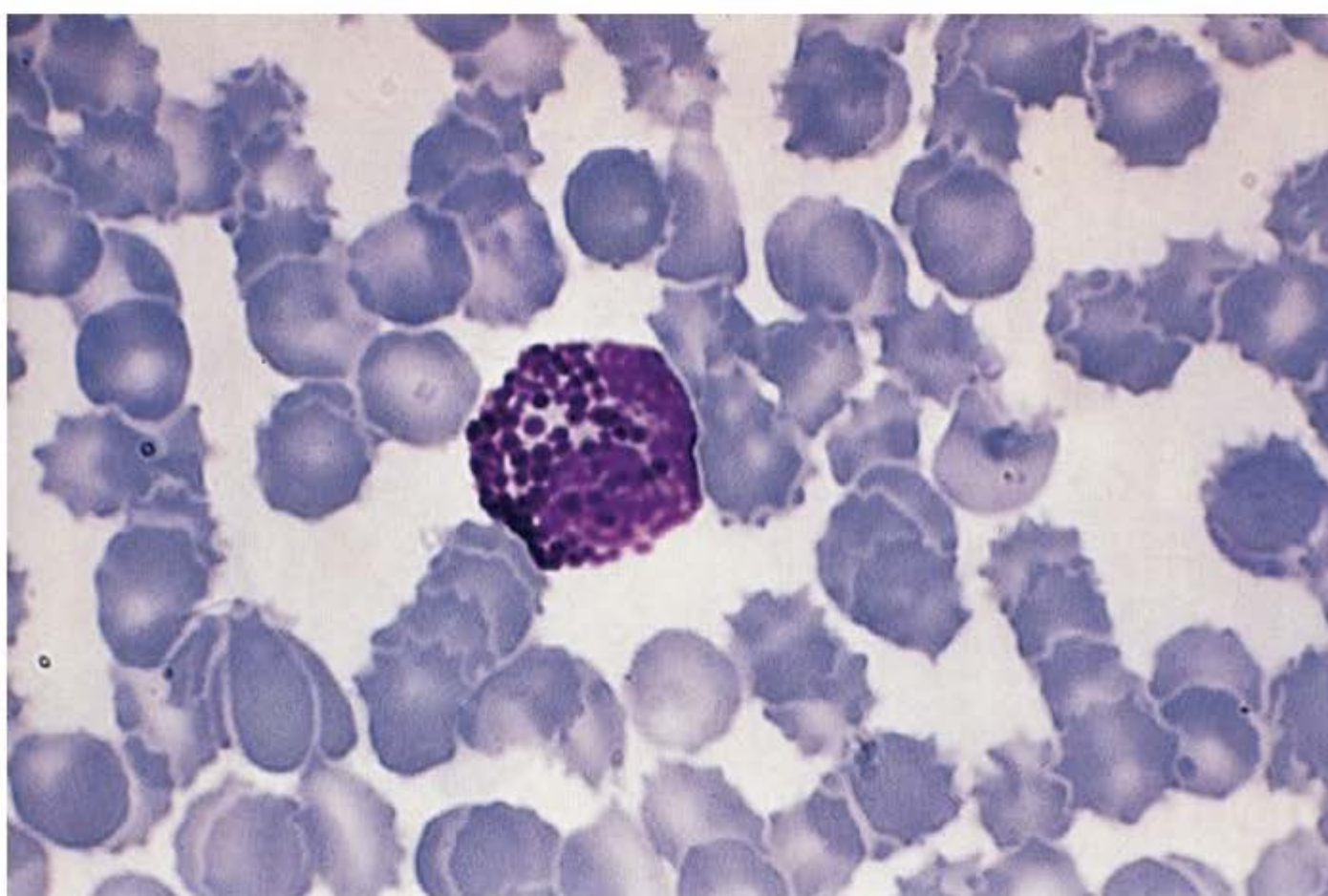



Figura 12.11 Um basófilo com muitos grânulos sobre o núcleo celular. Isso torna difícil visualizar o núcleo. (Coloração de Giemsa. Grande aumento.)

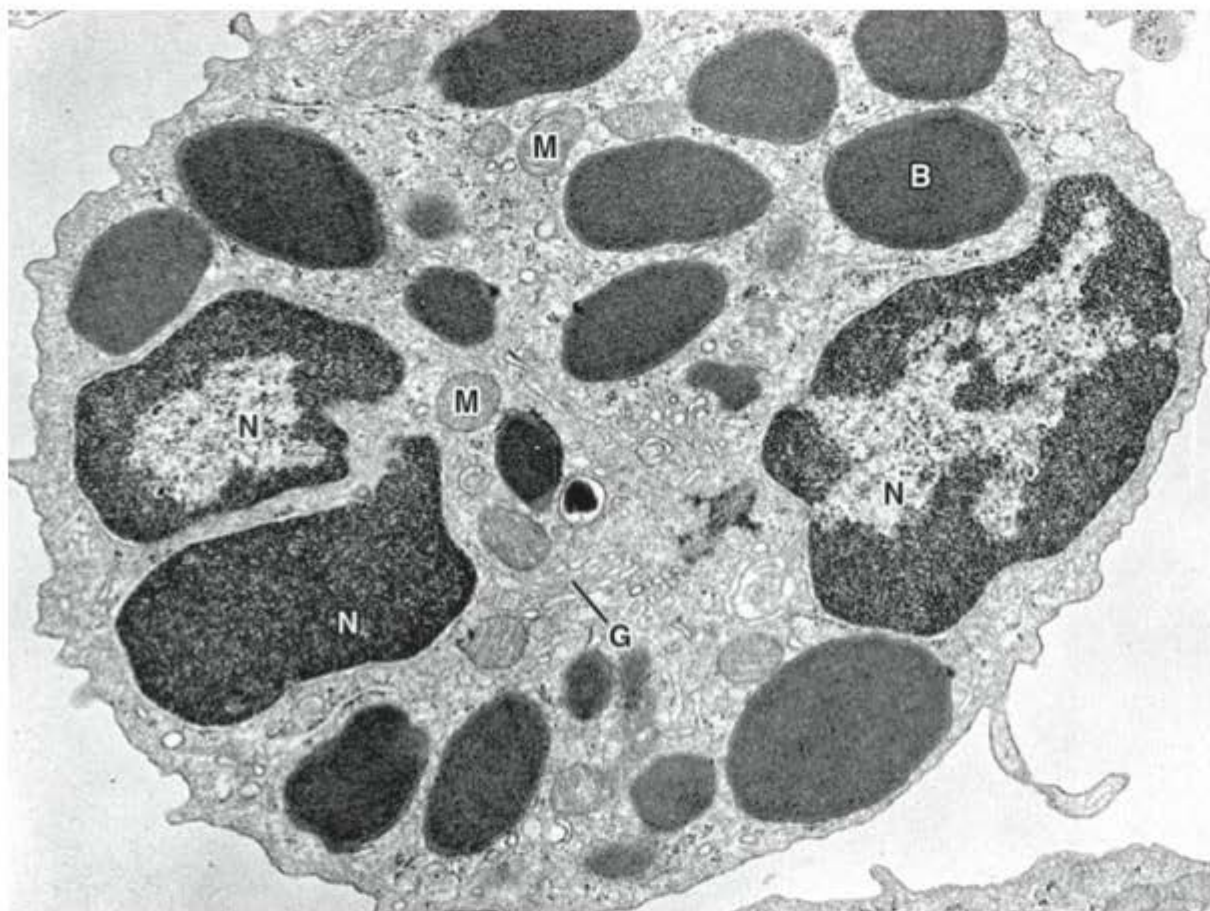



Figura 12.12 Micrografia eletrônica de granulócito basófilo de coelho. Devido ao corte, o núcleo (N) aparece em três pedaços separados; grânulos específicos basófilos (B); mitocôndrias (M); e complexo de Golgi (G). (18.000×. Cortesia de RW Terry, DF Bainton e MG Farquhar. *Lab Investig* **21**:65, 1969.)

Histologia aplicada

Embora os basófilos sejam os leucócitos menos abundantes na circulação, seu número se expande rapidamente na medula óssea em resposta a sinais inflamatórios, sendo mobilizados para o sangue, baço, pulmão e fígado. O aumento persistente do número de basófilos no sangue, no entanto, é raro e denomina-se basofilia, que pode ocorrer devido a uma doença hematológica, como, por exemplo, a leucemia mieloide crônica. Pode também estar associada ao hipotireoidismo ou a doença renal.

▸ Linfócitos

Os **linfócitos** são responsáveis pela defesa imunológica do organismo. Essas células reconhecem moléculas estranhas existentes em diferentes agentes infecciosos, combatendo-as por meio de resposta humoral (produção de imunoglobulinas) e resposta citotóxica mediada por células.

Os linfócitos constituem uma família de células esféricas, com diâmetro variável entre 6 e 8 μm; com essas dimensões, são conhecidos como linfócitos pequenos. No sangue circulante ocorre ainda uma pequena porcentagem de linfócitos maiores, que podem alcançar 18 μm de diâmetro.

O linfócito pequeno tem núcleo esférico, às vezes com uma chanfradura. Sua cromatina se dispõe em grumos grosseiros, de modo que o núcleo aparece escuro nos preparados usuais, característica que favorece a identificação do linfócito (Figura 12.13). Nesses preparados, o nucléolo do linfócito não é visível, porém pode ser demonstrado por meio de colorações especiais ou de microscópio eletrônico.

O citoplasma do linfócito pequeno é muito escasso, aparecendo nos esfregaços como um anel delgado em volta do núcleo. Apresenta basofilia discreta, corando-se em azul-claro. Pode conter grânulos azurófilos, que não são exclusivos dos linfócitos, pois aparecem também nos monócitos e granulócitos. Ao microscópio eletrônico, o citoplasma dos linfócitos mostra-se pobre em organelas, contendo moderada quantidade de ribossomos livres (Figura 12.14). O tempo de sobrevivência dos linfócitos é muito variável; alguns vivem apenas alguns dias, enquanto outros vivem durante muitos anos.

Embora os linfócitos tenham morfologia semelhante, dependendo das moléculas localizadas em sua superfície, podem ser separados em dois tipos principais, **linfócitos**

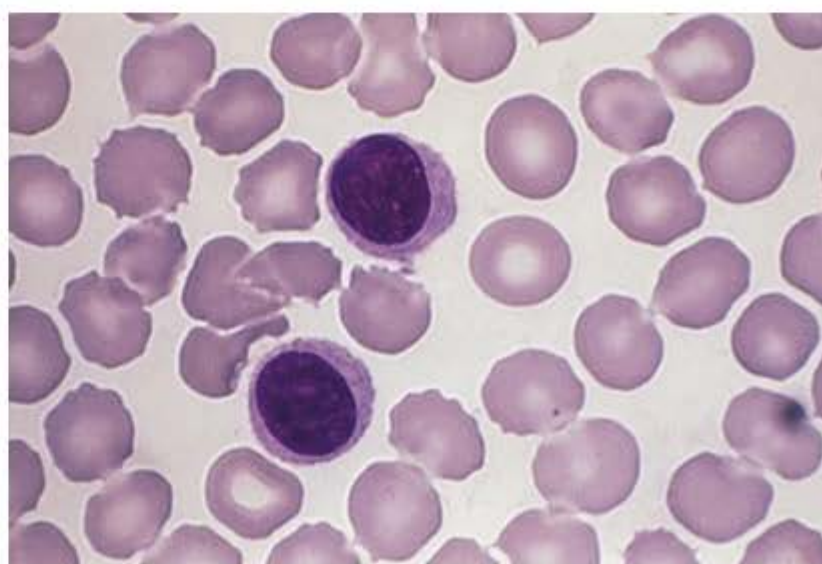



Figura 12.13 Dois linfócitos pequenos com seus núcleos esféricos e fortemente corados. (Coloração de Giemsa. Grande aumento.)

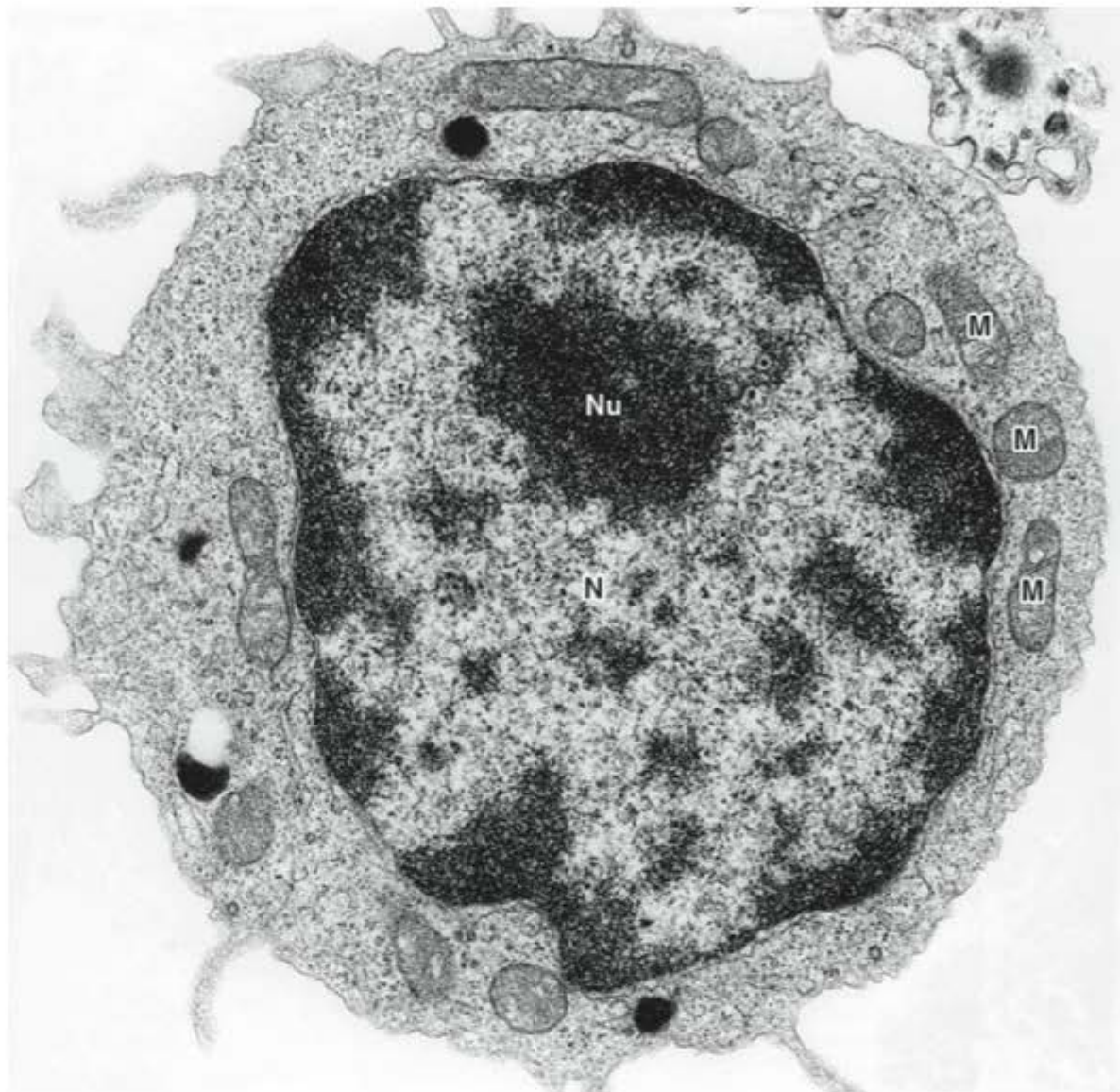



Figura 12.14 Micrografia eletrônica de um linfócito. Essa célula tem pouco retículo endoplasmático granuloso e uma quantidade moderada de polirribossomos livres. Note o núcleo (N), o nucléolo (Nu) e as mitocôndrias (M). (22.000×.)

B e T, com diversos subtipos (ver Capítulo 14). Ao contrário dos outros leucócitos que não retornam ao sangue depois de migrarem para os tecidos, os linfócitos voltam dos tecidos para o sangue, recirculando continuamente. O Capítulo 14 deve ser consultado para o estudo mais completo dos linfócitos.

Histologia aplicada

O aumento do número de linfócitos no sangue denomina-se linfocitose e frequentemente está associado a infecções virais; nesses casos, há um aumento de linfócitos com diâmetro maior e cromatina menos condensada. Na leucemia linfoide crônica há linfocitose, mas estas células são pequenas e se rompem facilmente na confecção do esfregaço sanguíneo, gerando um aspecto "borrado". O número reduzido de linfócitos denomina-se linfopenia ou linfocitopenia e geralmente está associado a terapia farmacológica prolongada ou imunodeficiência.

▸ Monócitos

Os **monócitos** são os maiores leucócitos circulantes, com diâmetro entre 15 e 22 μm. Têm o núcleo ovoide, em forma de rim ou de ferradura, geralmente excêntrico (Figura 12.15). Devido ao arranjo pouco denso de sua cromatina, o núcleo dos monócitos é mais claro do que o dos linfócitos. O núcleo do monócito contém dois ou três nucléolos, que algumas vezes podem ser vistos nos esfregaços comuns.

O citoplasma do monócito é basófilo e contém grânulos azurófilos (lisossomos) muito finos, alguns dos quais estão no limite de resolução do microscópio óptico. Esses grânulos podem preencher todo o citoplasma, conferindo-lhe uma coloração acinzentada. O citoplasma contém pequena quantidade de polirribossomos e retículo endoplasmático granuloso pouco desenvolvido (Figura 12.16). Há muitas mitocôndrias pequenas e o complexo de Golgi é grande, participando da formação dos grânulos azurófilos. A superfície celular mostra muitas microvilosidades e vesículas de pinocitose.

Histologia aplicada

O aumento do número de monócitos circulantes denomina-se monocitose e pode sinalizar uma doença hematológica (como, por exemplo, a leucemia mielomonocítica crônica), infecção causada por alguns tipos de bactérias e parasitos ou doença autoimune. A diminuição do número de monócitos circulantes, denominada monocitopenia, é raramente observada, podendo ser ocasionada pelo tratamento com corticosteroides.

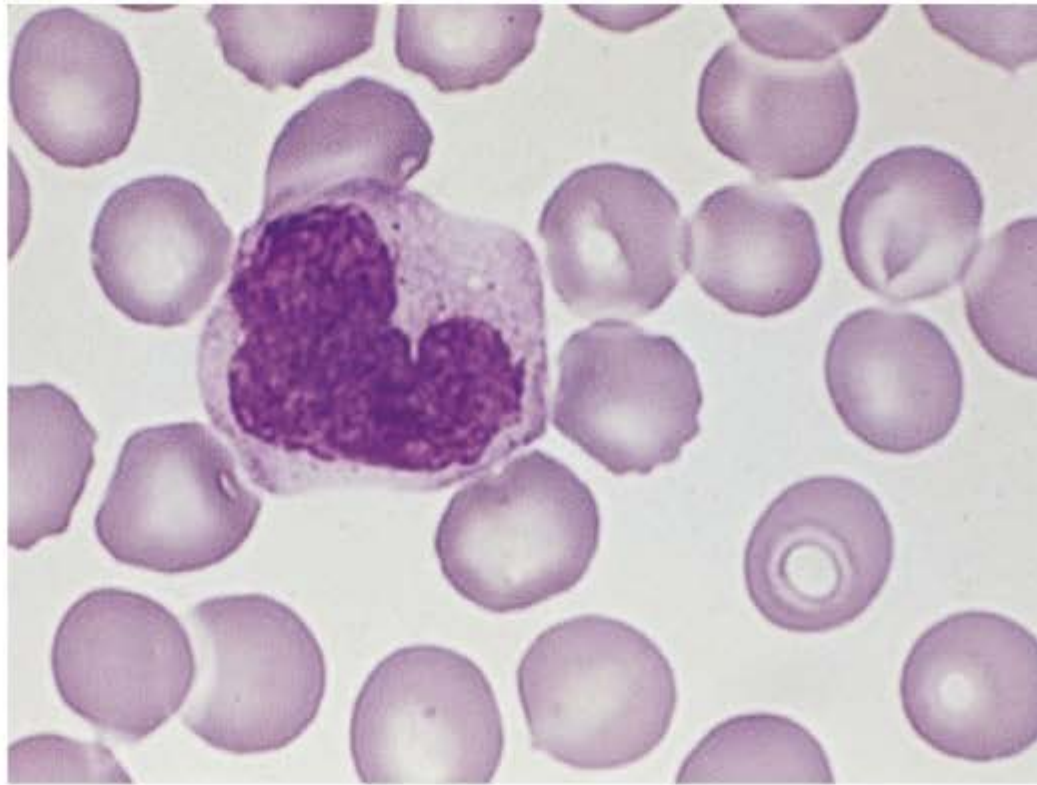



Figura 12.15 Fotomicrografia de um monócito. Esta célula tem o núcleo em forma de rim, com a cromatina apresentando coloração delicada. O citoplasma é ligeiramente basófilo. (Corante de Giemsa. Grande aumento.)

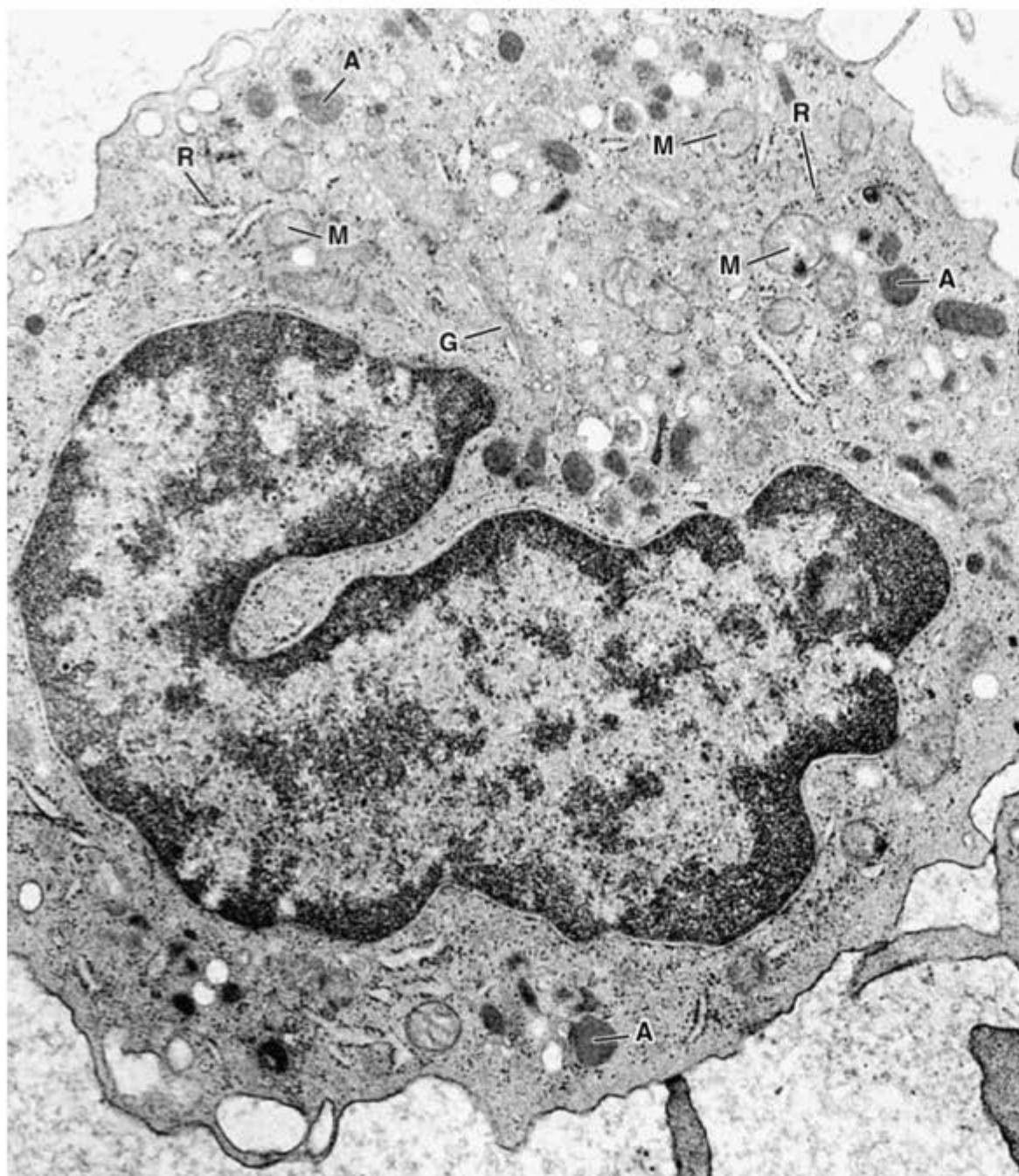



Figura 12.16 Micrografia eletrônica de monócito humano. G, complexo de Golgi; M, mitocôndria; A, grânulos azurófilos. O retículo endoplasmático é pouco desenvolvido. Notam-se alguns ribossomos livres (R). (22.000×. Cortesia de D.F. Bainton e M.G. Farquhar.)

Os monócitos do sangue representam uma fase na maturação da célula mononuclear fagocitária originada na medula óssea. Esta célula passa para o sangue, onde permanece apenas por alguns dias, e, atravessando por diapedese a parede dos capilares e vênulas, penetra alguns órgãos, transformando-se em macrófagos, que constituem uma fase mais avançada na vida da célula mononuclear fagocitária. Assim, o monócito faz parte do **sistema mononuclear fagocitário** ou **sistema histiocitário** (ver Capítulo 5).

▸ Plaquetas

As plaquetas são corpúsculos anucleados, com a forma de disco, medindo cerca de 2 a 4 μm de diâmetro, derivados de células gigantes e poliploides da medula óssea, os **megacariócitos**. As plaquetas promovem a coagulação do sangue e auxiliam a reparação da parede dos vasos sanguíneos, evitando perda de sangue. Normalmente, existem

Para saber mais

As plaquetas têm um sistema de canais, o sistema canalicular aberto, que se comunica com invaginações da membrana plasmática da plaqueta (Figura 12.17). Assim, o interior da plaqueta se comunica livremente com sua superfície, disposição que tem importância funcional por facilitar a liberação de moléculas ativas que são armazenadas nas plaquetas. Na periferia da plaqueta, fazendo parte do hialômero, observa-se o feixe marginal de microtúbulos, que contribui para manter a forma ovoide desses corpúsculos. O hialômero contém também microfilamentos de actina e moléculas de miosina, responsáveis pela formação de filopódios (prolongamentos finos) e pela contração das plaquetas. Esses corpúsculos contêm uma camada situada por fora da membrana, medindo 15 a 20 nm, rica em glicoproteínas e glicosaminoglicanos, responsável pela adesividade das plaquetas e que pode absorver compostos diversos.

O granulômero, mais escuro, apresenta uma variedade de grânulos delimitados por membrana, algumas mitocôndrias e inclusões de glicogênio. Os grânulos densos ou delta têm 250 a 300 nm de diâmetro e armazenam ADP e ATP. Os grânulos delta também contêm serotonina (5-hidroxitriptamina) retirada do plasma sanguíneo. Os grânulos alfa são um pouco maiores (300 a 500 nm) e contêm fibrinogênio e fator de crescimento plaquetário, que estimulam as mitoses no músculo liso dos vasos sanguíneos e a cicatrização das feridas. Os grânulos menores (175 a 250 nm), chamados grânulos lambda, são lisossomos carregados com as enzimas usuais dessas organelas.

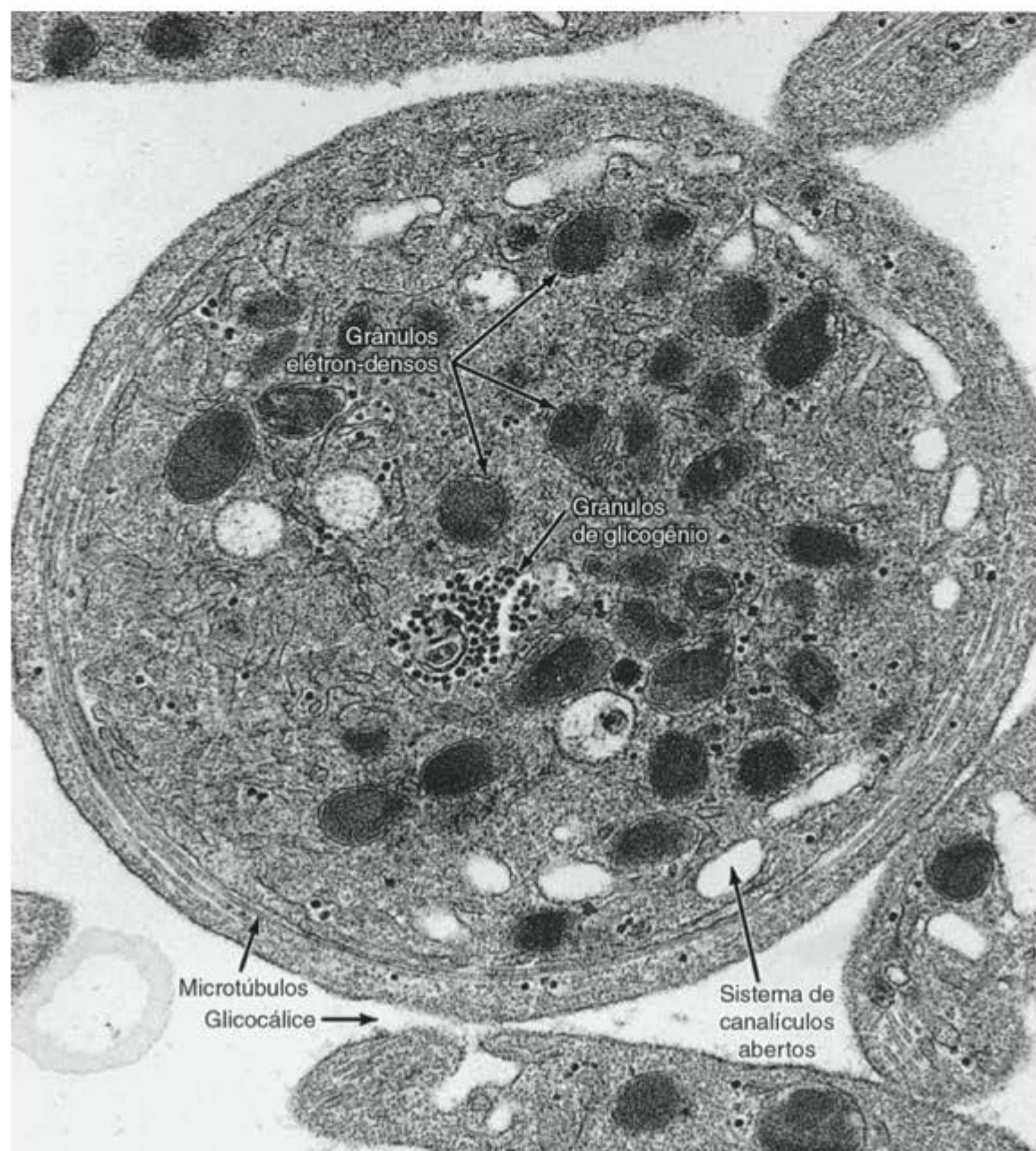



Figura 12.17 Micrografia eletrônica de plaquetas humanas. (Cortesia de M. Harrison. 40.740×.)

Histologia aplicada

Quando a parede de um vaso sanguíneo é lesionada, inicia-se um processo denominado hemostasia, que visa impedir a perda do sangue (hemorragia). A hemostasia é um fenômeno complexo que envolve a musculatura lisa do vaso lesionado, as plaquetas e diversos fatores do plasma sanguíneo, que promovem a coagulação do sangue. A contração do músculo liso é estimulada pela serotonina liberada pelas plaquetas.

A participação das plaquetas na coagulação do sangue pode ser resumida da seguinte maneira:

- Agregação primária: descontinuidades do endotélio produzidas por lesão vascular são seguidas pela absorção de proteínas do plasma sobre o colágeno adjacente. As plaquetas também aderem ao colágeno, formando um tampão plaquetário
- Agregação secundária: as plaquetas do tampão liberam ADP, que é um potente indutor da agregação plaquetária, fazendo aumentar o número de plaquetas do tampão
- Coagulação do sangue: durante a agregação das plaquetas, fatores do plasma sanguíneo, dos vasos lesionados e das plaquetas promovem a interação sequencial (em cascata) de cerca de 16 proteínas plasmáticas, dando origem a um polímero, a fibrina, e formando uma rede fibrosa tridimensional, que aprisiona eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Forma-se assim o coágulo sanguíneo, mais consistente e firme do que o tampão plaquetário. Um defeito hereditário na formação de uma das proteínas do plasma (fator VIII) resulta na doença hemorrágica conhecida como hemofilia
- Retração do coágulo: inicialmente o coágulo provoca grande saliência para o interior do vaso, mas logo se contrai, graças à ação da actina, miosina e ATP das plaquetas
- Remoção do coágulo: protegida pelo coágulo, a parede do vaso se restaura pela formação de tecido novo. Então o coágulo é removido principalmente pela enzima plasmina, formada pela ativação da proenzima plasmática plasminogênio pelos ativadores do plasminogênio produzidos pelo endotélio. Enzimas liberadas pelos lisossomos das plaquetas também contribuem para a remoção do coágulo.

O número elevado de plaquetas no sangue (trombocitose) geralmente sinaliza inflamação ou trauma, mas tem pouco significado clínico. Já a trombocitemia essencial é uma doença rara caracterizada pela produção descontrolada de plaquetas, sendo um distúrbio hematológico grave e potencialmente fatal. O baixo número de plaquetas, denominado trombocitopenia, é uma consequência comum do tratamento farmacológico prolongado e também de doenças infecciosas como a dengue hemorrágica, por exemplo, podendo ser fatal devido à propensão do paciente para lesões vasculares e hemorragias.

de 150 mil a 450 mil plaquetas por microlitro (milímetro cúbico) de sangue. Esses corpúsculos permanecem no sangue por aproximadamente 10 dias.

Nos esfregaços de sangue, as plaquetas tendem a aparecer em grupos (aglutinação). Elas apresentam uma parte transparente, azul-clara, o **hialômero**, o qual contém grânulos corados em púrpura, que constituem o **cromômero**.

▶ Bibliografia

Collins T. Adhesion molecules in leukocytes emigration. *Sci & Med* **2**:28, 1995.

Commenzo RL, Berkman EM. Hematopoietic stem and progenitor cells from blood. *Transfusion* **35**:335, 1995.

Crivellato E *et al.* The history of the controversial relationship between mast cells and basophils. *Immunol Lett* **141**(1):10-7, 2011.

Gompertz S, Stockley RA. Inflammation – role of the neutrophil and the eosinophil. *Semin Resp Infect* **15**:14, 2000.

Longo DL (editor). Atlas of hematology and analysis of peripheral blood smears: introduction. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed., Elsevier, 2012.

Malik A *et al.* Antimicrobial activity of human eosinophil granule proteins: involvement in host defense against pathogens. *Crit Rev Microbiol* 38(2):168-181, 2012

Min B *et al.* Understanding the roles of basophils: breaking dawn. *Immunology* 135:192-197, 2012.

Rodak BF *et al.* (editors): *Hematology, Clinical Principles and Applications*, 3rd ed. Saunders Elsevier, 2007.

Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* **24**:147, 2006.

Sampson AP. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation. *Clin Exp Allergy* **30**(suppl 1):22, 2000.

Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Ann Rev Immunol* **23**:197-223, 2005.

Williams WJ *et al.* (editors). *Hematology*, 5th ed. McGraw-Hill, 1995.

Zucker-Franklin D *et al. Atlas of Blood Cells: Function and Pathology*. Vols 1 and 2. Lea & Febiger, 1981.

13 Hemocitopoese

Introdução

Hemocitopoese é o processo contínuo e regulado de produção de células do sangue, que envolve renovação, proliferação, diferenciação e maturação celular. As células do sangue têm vida curta e são constantemente renovadas pela proliferação mitótica de células localizadas nos órgãos **hemocitopoéticos**. As primeiras células sanguíneas do embrião surgem muito precocemente (em torno do 19º dia de gestação), no mesoderma do saco vitelino. Esta fase transiente da hemocitopoese, denominada **mesoblástica**, é caracterizada pelo desenvolvimento de eritroblastos primitivos (principalmente) e geralmente ocorre no interior de vasos sanguíneos em desenvolvimento, prosseguindo até a 6ª semana de vida intrauterina (VIU). Entre a 4ª e a 6ª semana de VIU inicia-se a hemocitopoese definitiva, com a migração para o fígado fetal de células originadas dos vasos em desenvolvimento, da porção alantoide da placenta em desenvolvimento e da porção anterior do eixo aorta-gônada-mesonefro. O fígado funciona temporariamente como órgão hemocitopoético. Esta fase, denominada **hepática**, é caracterizada pelo desenvolvimento de eritroblastos, granulócitos e monócitos; as primeiras células linfoides e megacariócitos aparecem. A hemocitopoese hepática, extravascular, é muito importante durante a vida fetal, com um pico de atividade em torno de 3 a 4 meses de gestação, declinando gradualmente até o nascimento. Outros órgãos em desenvolvimento como baço, timo e linfonodos também contribuem para a hemocitopoese, especialmente para a produção de linfócitos. Em contrapartida, no segundo mês de vida intrauterina a clavícula já começa a se ossificar e tem início a formação de medula óssea hematógena (vermelha) em seu interior, dando início à fase **medular** da hemocitopoese. À medida que a ossificação pré-natal do restante do esqueleto avança, a medula óssea se torna cada vez mais importante como órgão hemocitopoético, alcançando um pico de atividade no período próximo ao nascimento.

Na vida pós-natal, os eritrócitos, granulócitos, linfócitos, monócitos e plaquetas se originam a partir de células-tronco da medula óssea vermelha. Conforme o tipo de glóbulo formado, o processo recebe os seguintes nomes: **eritropoese**, **granulocitopoese**, **linfocitopoese**, **monocitopoese** e **megacariocitopoese**. Essas células passam por diversos estágios de diferenciação e maturação na medula óssea, antes de passarem para o sangue.

Os órgãos nos quais o desenvolvimento linfoide ocorre são classificados como primários (medula óssea e timo) e secundários (ver Capítulo 14). Todas as células são derivadas primariamente da medula óssea; linfócitos B se diferenciam na medula, enquanto linfócitos T provêm de células que migram da medula para o timo e ali se diferenciam. Em órgãos linfoides secundários, como o baço, linfonodos e agregados linfoides em diferentes órgãos, os linfócitos T e B proliferam intensamente, em geral estimulados por antígenos (Capítulo 14).

Células-tronco, fatores de crescimento e diferenciação

As **células-tronco** originam células-filhas que seguem dois destinos: algumas permanecem como células-tronco, mantendo a população dessas células (autorrenovação), e outras se diferenciam em outros tipos celulares com características específicas. Acredita-se que a decisão inicial pela autorrenovação ou diferenciação seja aleatória (**modelo estocástico**), enquanto a diferenciação posterior seria determinada por agentes reguladores no microambiente medular, de acordo com as necessidades do organismo (**modelo indutivo**). Essa regulação ocorre via interações célula-célula ou por meio de fatores secretados (**fatores de crescimento**, **citocinas**) e resulta na amplificação ou repressão da expressão de determinados genes associados à diferenciação em linhagens múltiplas.

Conforme dados experimentais, as células-tronco são caracterizadas por: (1) capacidade de autorrenovação, (2) capacidade de gerar uma ampla variedade de tipos celulares e (3) capacidade de reconstituir o sistema hemocitopoético quando injetadas na medula de camundongos letalmente irradiados. As células-tronco transplantadas desta maneira desenvolvem colônias de células hemocitopoéticas no baço dos camundongos receptores irradiados.

Células-tronco pluripotentes

Admite-se que todas as células do sangue derivam de um único tipo celular da medula óssea, por isso chamada **célula-tronco pluripotente** (Figura 13.1). Estas células proliferam e formam duas linhagens: a das **células linfoides**, que forma linfócitos, e a das **células mieloides**, que origina os eritrócitos, granulócitos, monócitos e plaquetas.

Células progenitoras e células precursoras

A proliferação das células-tronco pluripotentes origina células-filhas com potencialidade menor. Essas células-filhas são as células **progenitoras multipotentes** que produzem as **células precursoras (blastos)**. É nas células precursoras que as características morfológicas diferenciais das linhagens aparecem pela primeira vez (Figuras 13.1 e 13.5), pois as células-tronco pluripotentes e as progenitoras são indistinguíveis morfologicamente e se parecem com os lin-

Para saber mais

As células-tronco hemocitopoéticas podem ser isoladas e caracterizadas usando-se anticorpos fluorescentes que reconhecem antígenos específicos encontrados na superfície dessas células e um aparelho denominado FACS (*fluorescence-activated cell sorter*). Esse aparelho separa as células fluorescentes (células-tronco marcadas) em um recipiente e as células não fluorescentes (que não são células-tronco) em outro. As células-tronco são estudadas também por técnicas experimentais realizadas *in vivo* (p. ex., injeção em receptores irradiados ou em animais portadores de diferentes patologias) ou *in vitro* (p. ex., cultura em meio semissólido, como a metilcelulose, para estudo da formação de colônias).

Estágios	Células-tronco	Células progenitoras	Células precursoras (blastos)	Células maduras
Morfologia inicial	Não distinguíveis morfologicamente; parecem linfócitos grandes		Começo da diferenciação morfológica	Diferenciação morfológica completa
Atividade mitótica	Baixa atividade mitótica; autorrenováveis; pouco numerosas na medula óssea	Grande atividade mitótica; autorrenováveis; mono ou bipolares; frequentes na medula óssea e nos órgãos linfáticos	Grande atividade mitótica; **não** autorrenováveis; monopotentes; frequentes na medula óssea e nos órgãos linfáticos	Não se multiplicam; frequentes na medula óssea e nos órgãos linfáticos
	Células linfoides multipotentes; Célula pluripotente hematocitopoietica; Célula mieloide multipotente (permanece na medula óssea); **Migram para os órgãos linfoides**	Célula linfocítica formadora de colônia (LCFC); Célula formadora de colônia eritrocítica (ECFC); Célula formadora do megacariócito; Célula monocítica formadora de colônia (MCFC); MGCFC; Célula granulocítica formadora de colônia (GCFC); Célula eosinófila formadora de colônia (EoCFC); Célula basofílica formadora de colônia	Linfoblasto; Eritroblasto; Megacarioblasto; Promonócito; Mielócito neutrófilo; Mielócito eosinófilo; Mielócito basófilo	Linfóctios T e B; Hemácia ou eritrócito; Megacariócito; Monócito; Granulócito neutrófilo; Granulócito eosinófilo; Granulócito basófilo

Figura 13.1 Sumário da diferenciação das células hemopoéticas, que estão desenhadas de maneira esquemática; seus tamanhos não estão em escala.

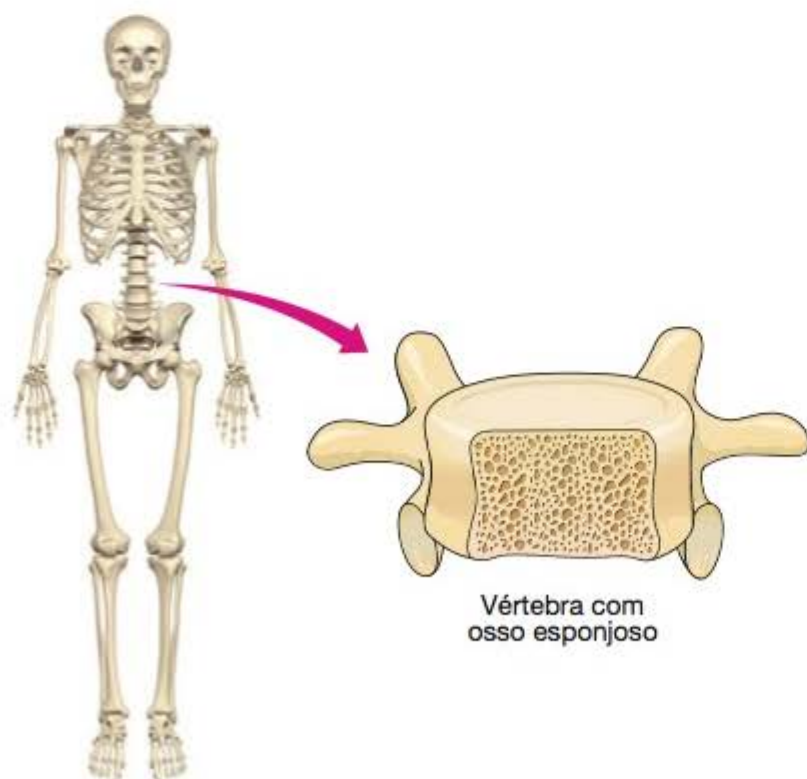



Figura 13.2 Distribuição da medula óssea vermelha (hematógena) no adulto. Este tipo de medula óssea tende a se localizar no osso esponjoso. (Reproduzida, com autorização, de Krstić RV: Human Microscopic Anatomy. Springer-Verlag, 1991.)

fócitos grandes. As células-tronco pluripotentes se multiplicam apenas o suficiente para manter sua população, que é reduzida. A frequência das mitoses aumenta muito nas células progenitoras e precursoras (Tabela 13.1), que produzem grande quantidade de células diferenciadas maduras (3×10^9 hemácias e $0,85 \times 10^9$ granulócitos/kg/dia na medula óssea humana saudável. As células progenitoras, quando se dividem, podem originar outras células progenitoras e também células precursoras, mas as precursoras só originam células sanguíneas destinadas a amadurecer.

A hemocitopoese depende do microambiente adequado e de fatores de crescimento, fornecidos pelas células do estroma dos órgãos hemocitopoéticos. Esses fatores, denominados **fatores de crescimento hemocitopoéticos**, regulam a proliferação, a diferenciação e a apoptose de células imaturas, assim como a atividade funcional de células maduras. Dentre esses fatores encontram-se pelo menos 18 diferentes **interleucinas** (IL), diversas outras citocinas (p. ex., interferon) e **fatores estimuladores de colônias** (CSF, *colony stimulating factors*) (Tabela 13.2). Embora um fator de crescimento em particular possa mostrar especificidade para uma determinada linhagem (Tabela 13.2), ele é geralmente capaz de influenciar outras linhagens também, atuando sinergicamente com outros fato-

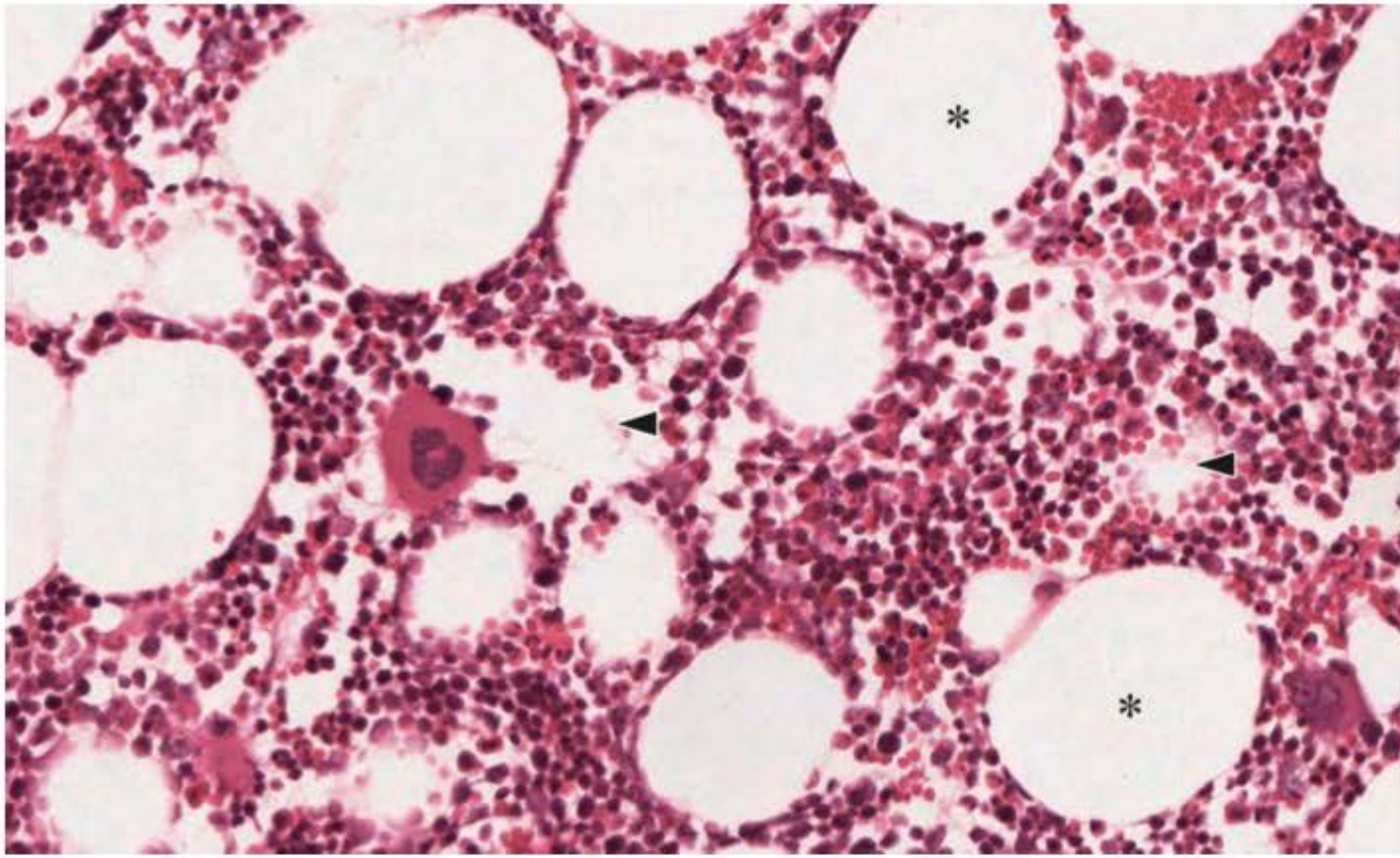



Figura 13.3 Corte de medula óssea vermelha (hematógena) mostrando capilares sinusoides (*pontas de seta*) e células adiposas (*asteriscos*). (Hematoxilina-eosina. Médio aumento.)

res. Por exemplo, embora o G-CSF estimule a proliferação de progenitores de granulócitos, ele atua sinergicamente com a IL-3 para aumentar a formação de megacariócitos.

De maneira geral, os fatores de crescimento hemocitopoéticos podem ser divididos em fatores multipotentes que atuam precocemente e fatores que atuam tardiamente, mais específicos para cada linhagem.

Uma visão panorâmica da hemocitopoese (Tabela 13.1) mostra que neste processo o potencial de diferenciação e a capacidade de autorrenovação diminuem gradualmente. A resposta mitótica aos fatores de crescimento alcança seu máximo no meio do processo. Daí em diante, acentuam-se as características morfológicas da célula e aumenta sua atividade funcional.

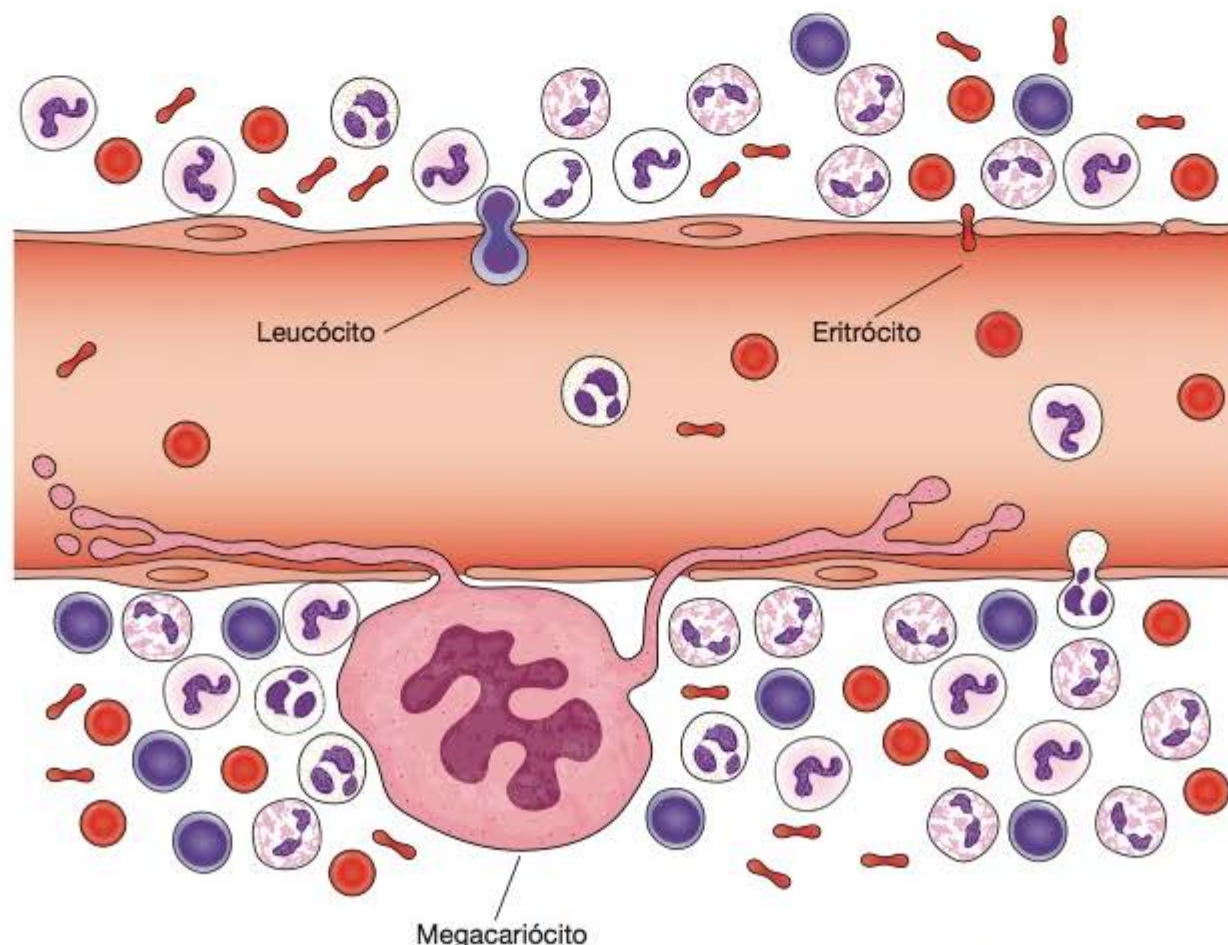



Figura 13.4 Diagrama que mostra a passagem de plaquetas, eritrócitos e leucócitos através da parede de um sinusoide da medula. Os megacariócitos formam prolongamentos delgados que penetram no lúmen vascular, no qual suas extremidades se fragmentam, originando as plaquetas. Os leucócitos, pela ação dos fatores de liberação e graças à sua movimentação ameboide, atravessam facilmente a parede capilar, por entre as células endoteliais.

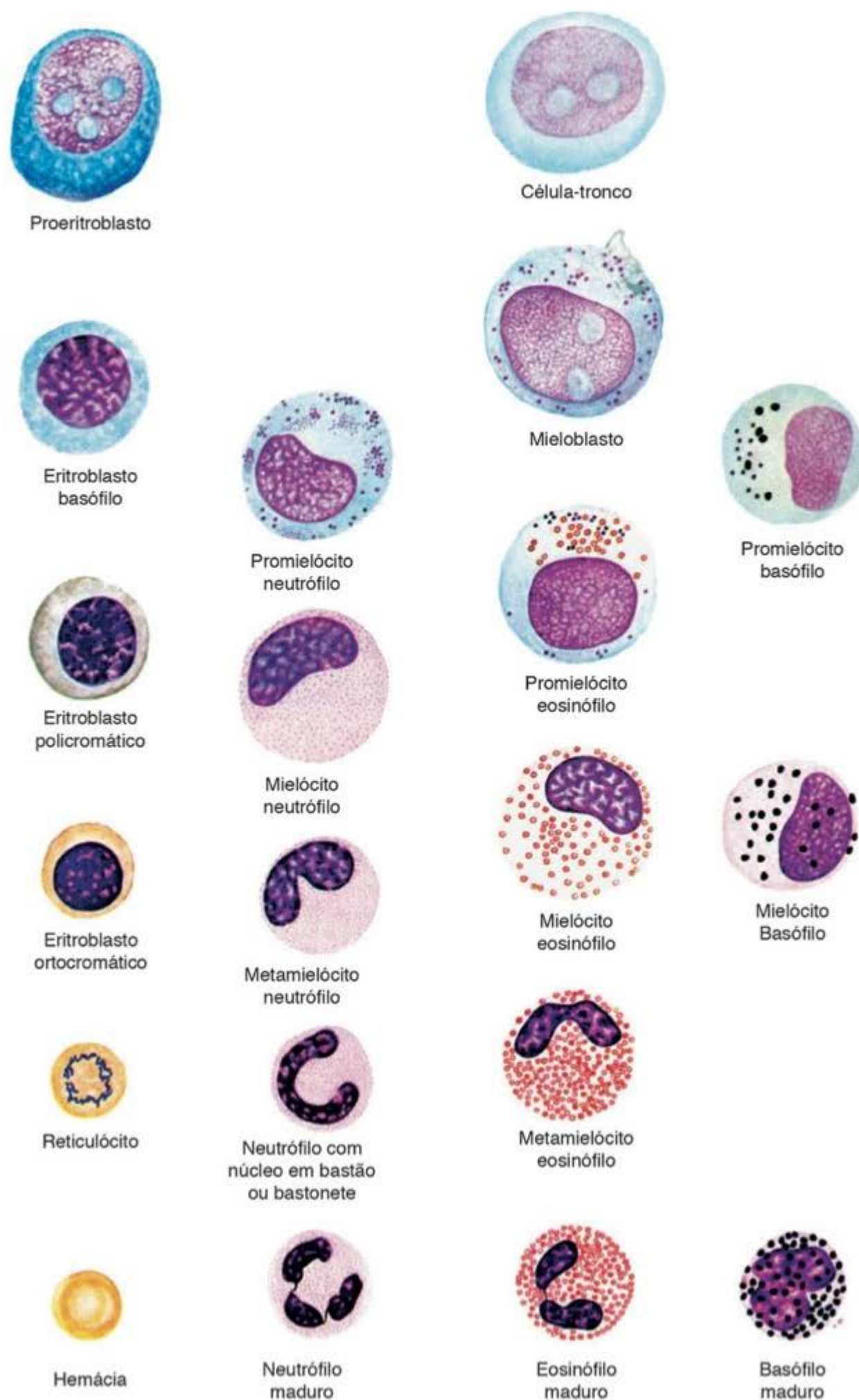



Figura 13.5 Diversas fases de maturação das linhagens eritrocítica e granulocítica. As linhagens linfocítica e megacariocítica, também derivadas da célula-tronco pluripotente da medula óssea vermelha, não estão representadas neste desenho. As células foram desenhadas conforme aparecem nos esfregaços corados pelas misturas usuais para esfregaços de sangue, exceto o reticulócito, que está corado também pelo azul de cresil brilhante. Este corante precipita o RNA do reticulócito, dando origem a filamentos que aparecem em azul.

Tabela 13.1 Modificações nas propriedades das células hemopoéticas durante a diferenciação.

Células-tronco	Células progenitoras	Células precursoras (blastos)	Células maduras
Potencialidade			
		Atividade mitótica	
			Morfologia típica
Capacidade autorrenovadora			
	Influência dos fatores de crescimento		
			Atividade funcional diferenciada

Histologia aplicada

Na prática médica, os fatores de crescimento têm sido utilizados para tratar doenças que afetam a medula óssea. Eles aumentam o número de células hematógenas na medula e o número de células no sangue circulante. Esses fatores têm sido úteis para corrigir a quantidade de células sanguíneas diminuídas por radioterapia e por quimioterapia, por exemplo. São usados também para aumentar a eficiência dos transplantes de medula óssea, pelo estímulo das mitoses, e para aumentar as defesas imunológicas em pacientes com câncer, doenças infecciosas e imunodeficiências.

As doenças da hemocitopoese são causadas geralmente por aumento ou diminuição da produção de células-tronco, com a consequente superprodução ou subprodução de células das linhagens hemocitopoéticas. Um único ou vários tipos de células-tronco podem ser afetados, podendo haver diminuição de um tipo de célula madura e simultâneo aumento de outro tipo. Um exemplo são as leucemias, nas quais ocorre formação excessiva de leucócitos anormais.

Medula óssea

A medula óssea é um órgão difuso, porém volumoso e muito ativo. No adulto saudável, produz por dia cerca de 2,5 bilhões de eritrócitos, 2,5 bilhões de plaquetas e 1,0 bilhão de granulócitos por kg de peso corporal. Esta produção é ajustada com grande precisão às necessidades do organismo.

A medula óssea é encontrada no canal medular dos ossos longos e nas cavidades dos ossos esponjosos (Figura 13.2). Distinguem-se a medula óssea **vermelha**, **hematógena**, que deve sua cor a numerosos eritrócitos em diversos estágios de maturação, e a medula óssea **amarela**, rica em células adiposas e que não produz células sanguíneas. No recém-nascido, toda a medula óssea é vermelha e, portanto, ativa na produção de células do sangue. Com o avançar da idade, porém, a maior parte da medula óssea transforma-se na variedade amarela, sendo a medula vermelha no adulto observada apenas no esterno, nas vértebras, costelas e na

Tabela 13.2 • Alguns estimuladores de colônias hemocitopoéticas.

Nome	Células produtoras	Principais atividades biológicas
Granulócito G-CSF	Macrófago Endotélio Fibroblasto	Estimula a formação e o metabolismo de granulócitos (*in vivo* e *in vitro*), principalmente neutrófilos. Estimula macrófagos, células endoteliais, fibroblastos e células leucêmicas mieloides
Granulócito + macrófago GM-CSF	Linfócitos T e B Endotélio Fibroblasto Macrófagos	Estimula a formação de granulócitos, monócitos e células dendríticas, *in vivo* e *in vitro*. Estimula células leucêmicas mieloides
Macrófago M-CSF	Macrófago Endotélio Fibroblasto Linfócitos T e B	Estimula a formação de monócitos e células dendríticas. Aumenta a atividade dos macrófagos contra células cancerosas (*in vitro*)
Interleucina-3 (IL-3)	Linfócito T	Estimula *in vivo* e *in vitro* a produção de células mieloides, eritrócitos e megacariócitos
Eritropoetina (EPO)	Células intersticiais do córtex renal externo	Estimula *in vivo* e *in vitro* a produção de eritrócitos
Trombopoetina (TPO)	Células intersticiais do rim, fígado, baço, medula óssea	Estimula a formação de megacariócitos

Histologia aplicada

A medula óssea é uma fonte de células-tronco para outros tecidos

Ao contrário do que sugeriam observações mais antigas, a medula óssea contém muitas células-tronco que podem produzir diversos tecidos, e não apenas células sanguíneas. Com seu grande potencial de diferenciação, essas células tornam possível a produção de células especializadas que não são rejeitadas pelo organismo porque se originam da medula da mesma pessoa. Depois de coletadas da medula óssea e isoladas por meio de marcadores específicos, as células-tronco são cultivadas em meio que dirige a diferenciação para originar as células especializadas que se deseja transplantar. Essas células são, então, utilizadas para substituir as células de que o paciente necessita. Nesse caso, o doador e o receptor são a mesma pessoa, e existe total histocompatibilidade, o que exclui qualquer possibilidade de rejeição. Apenas 0,001 a 0,01% das células isoladas por gradiente de densidade a partir de um aspirado de medula óssea são células-tronco; no entanto, seu número aumenta em 500 vezes em um período de 12 h de cultura *in vitro*.

Embora esses estudos estejam ainda em desenvolvimento, os resultados parecem promissores. O uso de células-tronco provenientes da medula tem oferecido alguns benefícios clínicos a pacientes com osteogênese imperfeita e infarto do miocárdio, por exemplo. Os benefícios têm sido atribuídos a dois mecanismos de ação, ainda não totalmente esclarecidos: efeito parácrino de fatores secretados pelas células-tronco e diferenciação das células-tronco *in situ* para reposição do tecido lesionado. Em contrapartida, faltam resultados mais precisos.

Um aspecto interessante do uso de células-tronco de adultos com o intuito de promover a regeneração tecidual é a ausência de conflitos éticos e técnicos, frequentemente associados à obtenção de células-tronco a partir de embriões.

díploe dos ossos do crânio; no adulto jovem, é vista nas epífises proximais do fêmur e do úmero. A medula amarela ainda retém células-tronco e, em certos casos, como nas hemorragias, alguns tipos de intoxicação e irradiação, pode transformar-se em medula óssea vermelha e voltar a produzir células do sangue.

Tanto na medula óssea vermelha como na amarela existem nódulos linfáticos, que são acúmulos de linfócitos (ver Capítulo 14). A medula óssea não tem vasos linfáticos.

Medula óssea vermelha

A medula óssea vermelha (Figura 13.3) é constituída por células reticulares, associadas a fibras reticulares (colágeno tipo III). Essas células e fibras formam uma rede, percorrida por numerosos capilares sinusoides, que se originam de capilares no endósteo e terminam em um grande vaso central, cujo sangue desemboca na circulação sistêmica venosa por meio de veias emissárias. Artérias também são encontradas na medula, principalmente na região cortical, próxima do endósteo. A inervação da medula consiste principalmente em fibras nervosas mielínicas e amielínicas existentes na parede das artérias. Algumas fibras amielínicas terminam em regiões de hemocitopoese, e alguns neurotransmissores (p. ex., substância P) contribuem para a regulação deste processo.

O endotélio dos capilares e as células reticulares são fontes de citocinas hemocitopoéticas. A hemocitotopoese

Para saber mais

Além de produzir as células do sangue, a medula óssea armazena ferro sob a forma de ferritina e de hemossiderina, principalmente no citoplasma dos macrófagos. A ferritina é constituída pelo ferro ligado a uma proteína de peso molecular 480 mil dáltons (D), denominada apoferritina. A hemossiderina é um complexo heterogêneo que contém ferro, apoferritina e outras proteínas, glicídios, lipídios e outras moléculas. Outra função da medula óssea vermelha é a destruição de eritrócitos envelhecidos.

ocorre nos espaços entre capilares e células reticulares, sendo regulada por citocinas estimulatórias e inibitórias, contatos intercelulares e proteínas da matriz extracelular existentes neste estroma. Neste ambiente especial, células-tronco proliferam e se diferenciam em todos os tipos de células do sangue (Figuras 13.3 a 13.5). Células adiposas ocupam aproximadamente 50% da medula óssea vermelha no indivíduo adulto. O aumento do tecido adiposo se continua gradualmente com o envelhecimento. Os adipócitos medulares se desenvolvem a partir de células fibroblastoides, provavelmente células reticulares. Diferentemente de outros adipócitos do organismo, essas células são relativamente resistentes à lipólise promovida pelo jejum prolongado. A matriz extracelular, além de colágeno tipos I e III, contém fibronectina, laminina, tenascina, trombospondina, vitronectina, glicosaminoglicanos e proteoglicanos. Várias destas moléculas e outra molécula com afinidade para células, a **hemonectina**, interagem com receptores celulares, fixando temporariamente as células e interferindo positivamente ou negativamente na função de diferentes citocinas. Essas interações formam nichos (microrregiões) especializados que podem facilitar o desenvolvimento de linhagens sanguíneas específicas, favorecer a sobrevivência de células-tronco ou a quiescência celular. A medula apresenta microrregiões nas quais predomina um mesmo tipo de glóbulo sanguíneo, em diversas fases de maturação.

A liberação de células maduras da medula para o sangue ocorre por migração através do endotélio, próximo das junções intercelulares. De modo geral, o processo de maturação envolve a perda de receptores de adesão célula-célula e célula-matriz, podendo ser controlada por **fatores de liberação**, moléculas produzidas em resposta às necessidades do organismo. Diferentes linhagens sanguíneas podem responder de maneira diferenciada a esses fatores. A Figura 13.4 ilustra a passagem de células da medula óssea para o sangue (liberação).

Maturação dos eritrócitos

Célula madura é a que alcançou um estágio de diferenciação que lhe possibilita exercer todas as suas funções especializadas. O processo básico da maturação da série eritrocítica ou vermelha é a síntese de hemoglobina e a formação de um corpúsculo pequeno e bicôncavo, que oferece o máximo de superfície para as trocas de oxigênio. A diferenciação dos eritrócitos ocorre em nichos que contêm macrófagos no seu estroma central e células eritrocí-

ticas em desenvolvimento ao seu redor. Esses macrófagos estabelecem contatos com as células eritrocíticas, regulam sua proliferação, fagocitam células defeituosas e os núcleos extruídos durante o processo de maturação.

De acordo com seu grau de maturação, as células eritrocíticas são chamadas de: **proeritroblastos**, **eritroblastos basófilos**, **eritroblastos policromáticos**, **eritroblastos ortocromáticos** (ou acidófilos), **reticulócitos** e **hemácias** (Figura 13.5).

O **proeritroblasto** é uma célula grande (22 a 28 μm) que apresenta todos os elementos característicos de uma célula que sintetiza intensamente proteínas. O núcleo é esférico, central, tem cromatina com estrutura delicada e um ou dois nucléolos grandes. O citoplasma é intensamente basófilo, com uma região clara ao redor do núcleo. A microscopia eletrônica mostra que o halo perinuclear contém mitocôndrias, o complexo de Golgi e um par de centríolos. O restante do citoplasma contém numerosos polirribossomos, porém o retículo endoplasmático é pouco desenvolvido.

As proteínas sintetizadas pelo proeritroblasto destinam-se principalmente a reconstituir o tamanho da célula, que se divide ativamente. Há também síntese de hemoglobina, que pode ser demonstrada por microespectrofotometria. Nesse estágio, a quantidade de hemoglobina é pequena para ser detectada pelas técnicas de coloração.

O ferro é levado para os proeritroblastos e os outros eritroblastos pela **transferrina**, uma proteína plasmática transportadora de ferro. Os eritroblastos contêm receptores para transferrina na membrana. Após se combinarem, o complexo receptor-transferrina penetra o citoplasma por endocitose.

O **eritroblasto basófilo** é uma célula menor do que a anterior. A cromatina é condensada em grânulos grosseiros. Não há nucléolos visíveis.

O **eritroblasto policromático** é uma célula ainda menor, com um núcleo contendo cromatina mais condensada. O eritroblasto policromático contém hemoglobina em quantidade suficiente para aparecer uma acidofilia citoplasmática (cor-de-rosa), que, somada à basofilia ainda existente, confere uma coloração cinza ao citoplasma dessa célula.

O **eritroblasto ortocromático** ou **normoblasto** tem um diâmetro de 8 a 10 μm. O núcleo, com cromatina muito condensada, é picnótico. Por sua riqueza em hemoglobina, o citoplasma do eritroblasto ortocromático é acidófilo, podendo apresentar traços de basofilia, devido aos restos de RNA.

A microcinematografia mostrou que, em certo momento, o normoblasto começa a emitir uma série de saliências citoplasmáticas, uma delas contendo o núcleo, que é expelido, levando ao seu redor uma delgada camada de citoplasma (Figura 13.6). A parte anucleada, que passa a ser chamada

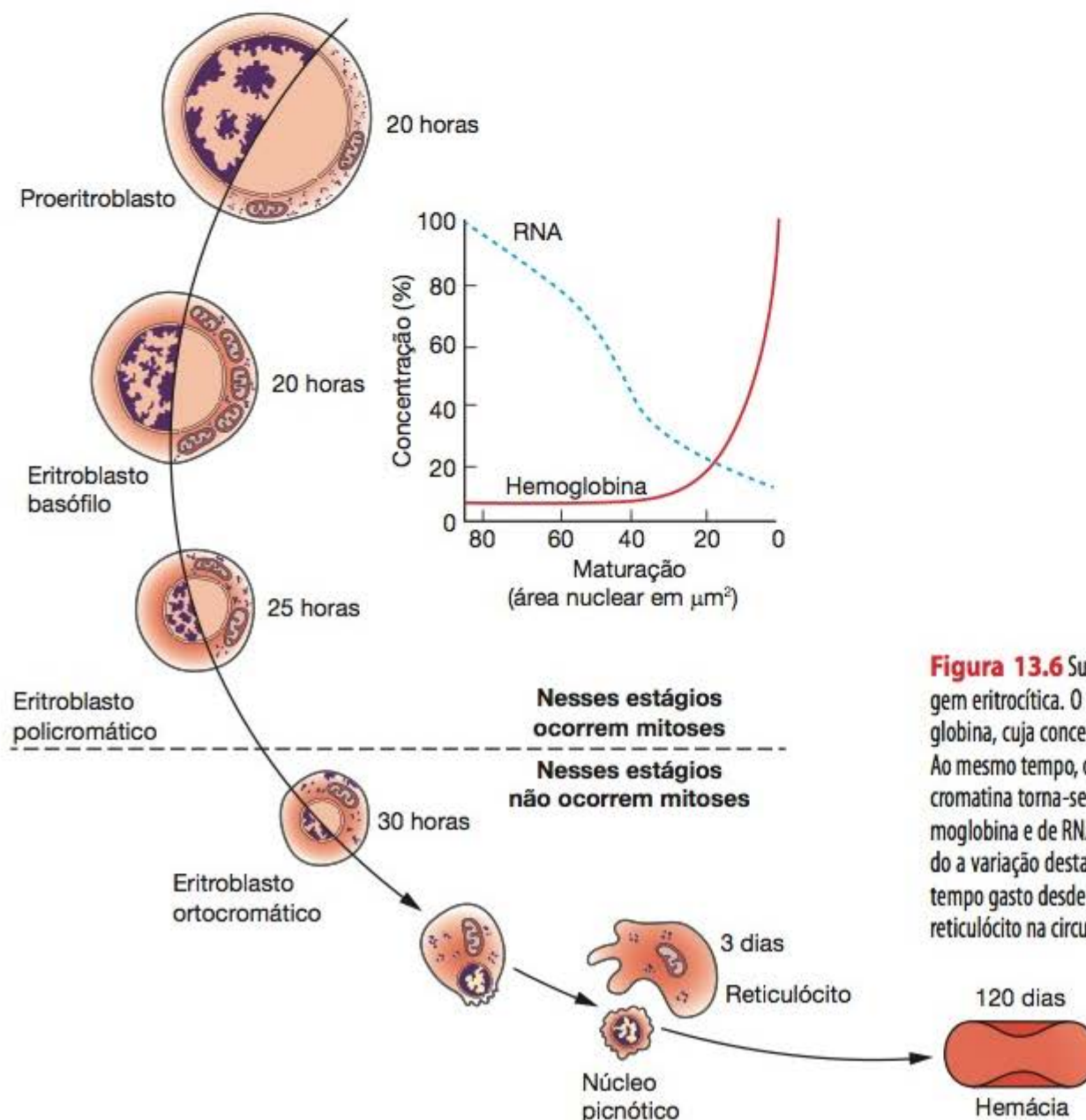



Figura 13.6 Sumário do processo de maturação das células da linhagem eritrocítica. O pontilhado citoplasmático fino representa a hemoglobina, cuja concentração aumenta com o amadurecimento da célula. Ao mesmo tempo, o volume nuclear diminui, o nucléolo desaparece e a cromatina torna-se mais condensada. As quantidades máximas de hemoglobina e de RNA foram indicadas como 100%, nas curvas mostrando a variação destas substâncias, durante a maturação do eritrócito. O tempo gasto desde o aparecimento do proeritroblasto até a entrada do reticulócito na circulação é de aproximadamente 7 dias.

reticulócito, apresenta algumas mitocôndrias e muitos polirribossomos, que ainda sintetizam hemoglobina. Uma vez que os polirribossomos não podem ser renovados, devido à ausência do núcleo celular, a síntese proteica cessa dentro de pouco tempo.

Nos esfregaços de sangue corados pelos métodos usuais, o reticulócito aparece como um corpúsculo maior do que o eritrócito, medindo cerca de 9 μm de diâmetro. O reticulócito também difere do eritrócito por conter vestígios de RNA, mostrando uma basofilia homogênea, superposta à intensa acidofilia da hemoglobina.

Quando os reticulócitos são tratados por certos corantes, como azul de cresil, suas ribonucleoproteínas precipitam, formando um retículo corado em azul (Figura 13.5). Os reticulócitos saem da medula óssea e vão para o sangue, onde permanecem por pouco mais de 1 dia antes de se tornarem eritrócitos maduros; por esse motivo, sua porcentagem no sangue de adultos normais é baixa (cerca de 0,5 a 2,5% do total de hemácias).

Para saber mais

Durante a eritropoese, fatores reguladores como o GM-CSF e IL-3 são muito importantes, especialmente nas etapas iniciais. O hormônio eritropoetina (Tabela 13.2), produzido e secretado por células intersticiais renais, previne a apoptose de precursores e é essencial para a diferenciação, estimulando a síntese de hemoglobina. Além disso, a eritropoetina estimula a saída precoce de reticulócitos da medula para o sangue. Um estímulo para que as células renais secretem eritropoetina é a baixa tensão de O_2 no sangue.

▶ Granulocitopoese

No processo de maturação dos granulócitos ocorrem modificações citoplasmáticas caracterizadas pela síntese de muitas proteínas, que são acondicionadas em dois tipos de grânulos, os **azurófilos** e os **específicos**. As proteínas desses grânulos são produzidas no retículo endoplasmático granuloso e recebem o acabamento final e o endereçamento no complexo de Golgi, em dois estágios sucessivos (Figura 13.11). O primeiro estágio resulta na produção de **grânulos azurófilos**, que se coram pelos corantes básicos das misturas usuais (Giemsa, Wright) e contêm enzimas do sistema lisossomal. No segundo estágio, ocorre uma modificação na atividade sintética da célula, com a produção das proteínas dos grânulos específicos. Os grânulos específicos contêm diferentes proteínas, conforme o tipo de granulócito (Capítulo 12). As modificações morfológicas que têm lugar durante a maturação estão apresentadas nas Figuras 13.5, 13.7 e 13.9.

▶ Maturação dos granulócitos

O **mieloblasto** é a célula mais imatura já determinada para formar exclusivamente os três tipos de granulócitos (Figura 13.5). Quando nela surgem granulações citoplasmáticas específicas, essa célula passa a ser chamada de **pro-**

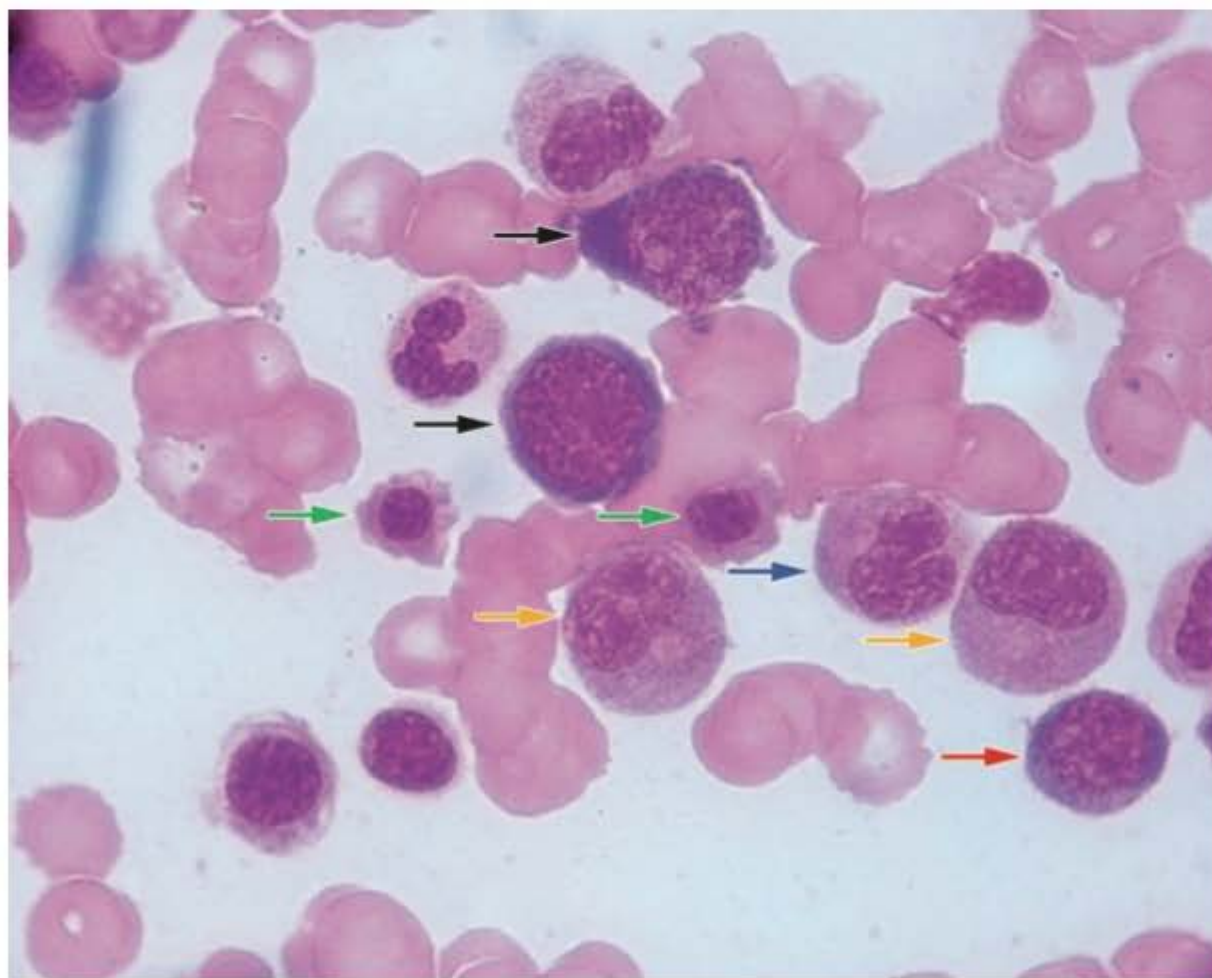



Figura 13.7 Hemocitopoese. Da linhagem eritrocítica observam-se proeritroblastos (*setas pretas*), células grandes com núcleo volumoso e citoplasma intensamente basófilo, um eritroblasto basófilo (*seta vermelha*), um pouco maior que as hemácias, apresentando citoplasma basófilo e eritroblastos policromáticos (*setas verdes*), células pequenas apresentando citoplasma de cor misturada entre cor-de-rosa e azul. Da linhagem granulocítica observam-se alguns mielócitos (*seta cor de laranja*), células grandes, apresentando núcleo chanfrado (endentado) e grânulos discretos no citoplasma e também um metamielócito neutrófilo (*seta azul*), célula menor que o mielócito, apresentando núcleo ainda mais endentado. Coloração de Leishman. (Grande aumento. Cortesia de Paulo A. Abrahamsohn, Microscopia Online [http:\\ www.icb.usp.br/mol].)

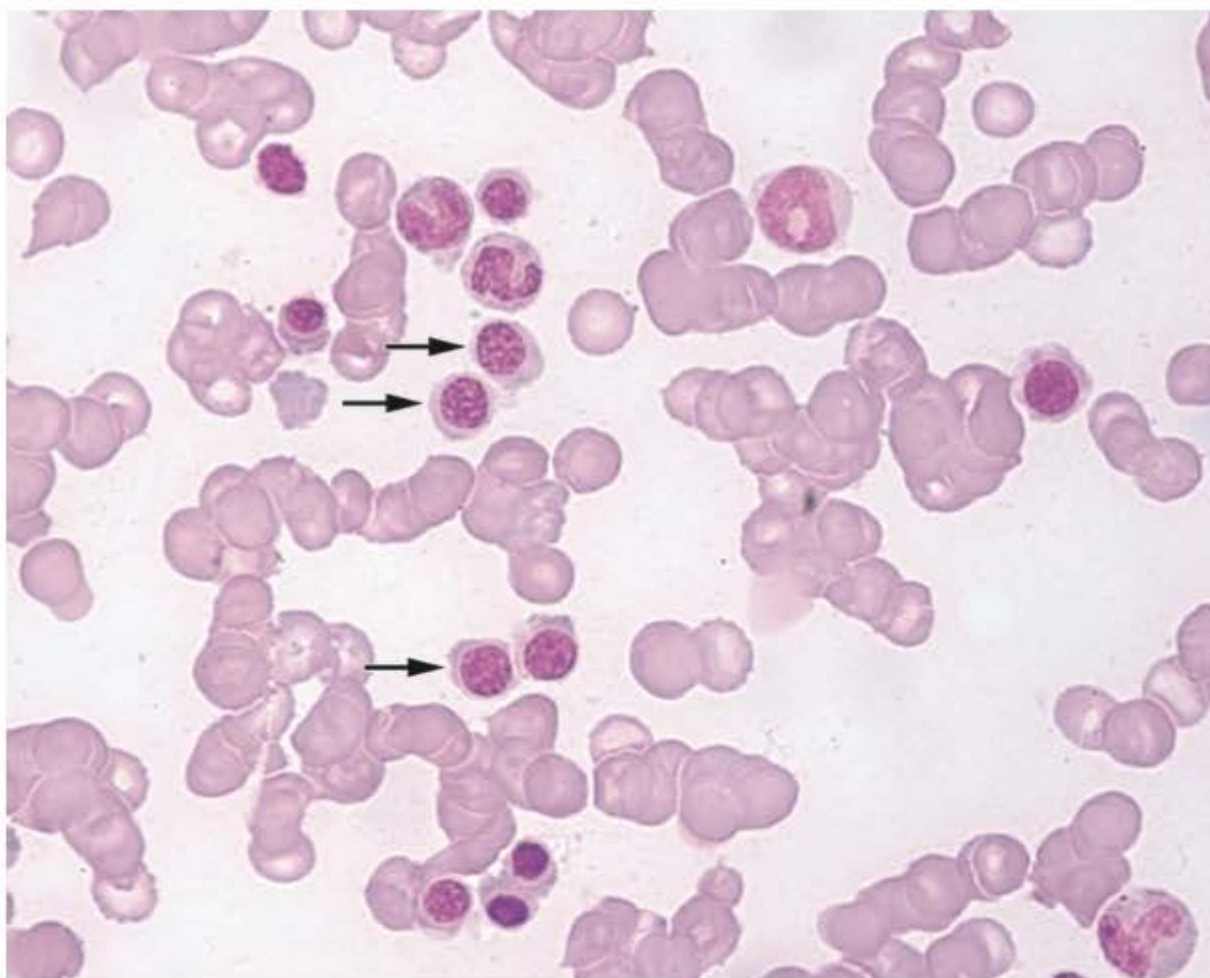



Figura 13.8 Hemocitopoese. Da linhagem eritrocítica, diversos eritroblastos ortocromáticos (*setas*). A palavra ortocromático significa: de coloração normal ou de coloração correta, referindo-se à coloração do citoplasma. Significa que o citoplasma já está com a coloração de uma hemácia totalmente formada, faltando apenas a expulsão do núcleo. Coloração de Leishman. (Grande aumento. Cortesia de Paulo A. Abrahamsohn, Microscopia Online [http:\\ www.icb.usp.br/mol].)

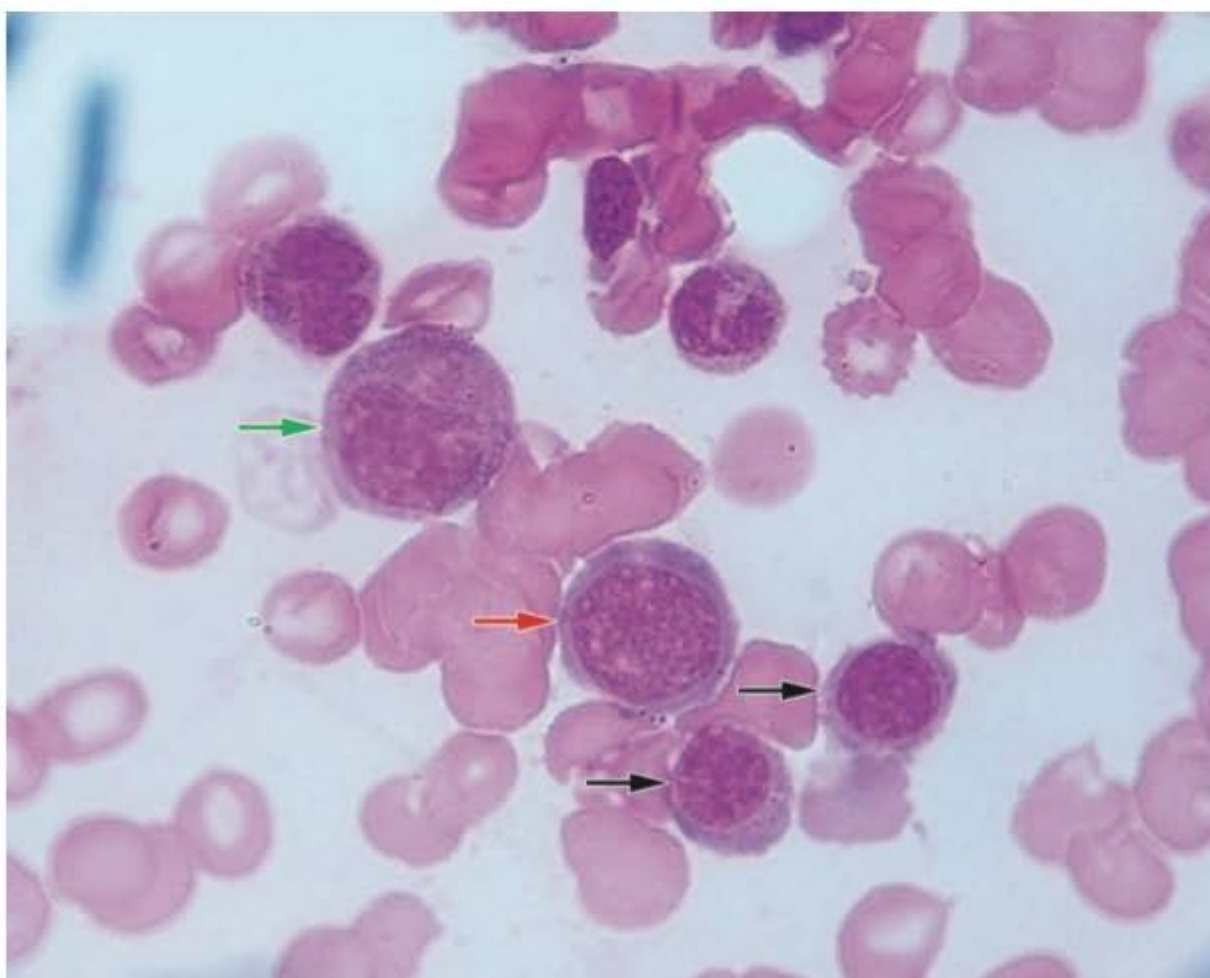



Figura 13.9 Hemocitopoese. Da linhagem eritrocítica, eritroblastos policromáticos (*setas pretas*). Da linhagem granulocítica, um mieloblasto (*seta vermelha*), célula grande de núcleo esférico com cromatina frouxa, apresentando citoplasma levemente basófilo, e um promielócito neutrófilo (*seta verde*), célula grande com núcleo levemente endentado, apresentando citoplasma levemente basófilo. Coloração de Leishman. Grande aumento. (Cortesia de Paulo A. Abrahamsohn, Microscopia Online [http:\\ www.icb.usp.br/mol].)

mielócito neutrófilo, **eosinófilo** ou **basófilo**, conforme o tipo de granulação existente. Os estágios seguintes de maturação são o **mielócito**, o **metamielócito**, o **granulócito com núcleo em bastão** e o **granulócito maduro** (**neutrófilo**, **eosinófilo** e **basófilo**).

O **mieloblasto** é uma célula com citoplasma basófilo e que contém grânulos azurófilos. O núcleo é grande, esférico, com cromatina muito delicada e um ou dois nucléolos.

O **promielócito** é menor do que o mieloblasto. O núcleo é esférico, às vezes com uma reentrância. A cromatina é mais grosseira do que na célula anterior, e os nucléolos são visíveis nos esfregaços corados pelas misturas tipo Romanowsky.

Quando comparado com o mieloblasto, o citoplasma do promielócito é mais basófilo e contém grânulos específicos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) ao lado das granulações azurófilas.

O núcleo do **mielócito** pode ser esférico ou em forma de rim, e a cromatina é grosseira. Desaparece a basofilia citoplasmática e aumenta a quantidade de grânulos específicos, formando-se os **mielócitos neutrófilo** (Figuras 13.7, 13.9, 13.12 e 13.13), **basófilo** e **eosinófilo** (Figura 13.13).

O **metamielócito** caracteriza-se por ter núcleo com uma chanfradura profunda, que indica o início do processo de formação dos lóbulos. As modificações que caracterizam os metamielócitos são difíceis de identificar no granulócito basófilo; por isso, o metamielócito basófilo não costuma ser descrito.

Antes de adquirir a forma nuclear lobulada típica da célula madura, o granulócito neutrófilo passa por uma fase intermediária, chamada **neutrófilo com núcleo em bastonete** ou simplesmente **bastonete**, na qual o núcleo tem a forma de um bastão recurvado (Figura 13.5). Uma vez que sua identificação é difícil, não se descreve nem o basófilo nem o eosinófilo com núcleo em bastão.

▶ Cinética da produção de neutrófilos

A cinética dos neutrófilos é mais bem conhecida do que a dos outros granulócitos, principalmente porque são mais numerosos no sangue e, portanto, mais fáceis de estudar. O tempo total gasto desde o aparecimento do mieloblasto até o final de sua maturação, que leva à penetração de neutrófilos no sangue, é de aproximadamente 11 dias. Durante o pro-

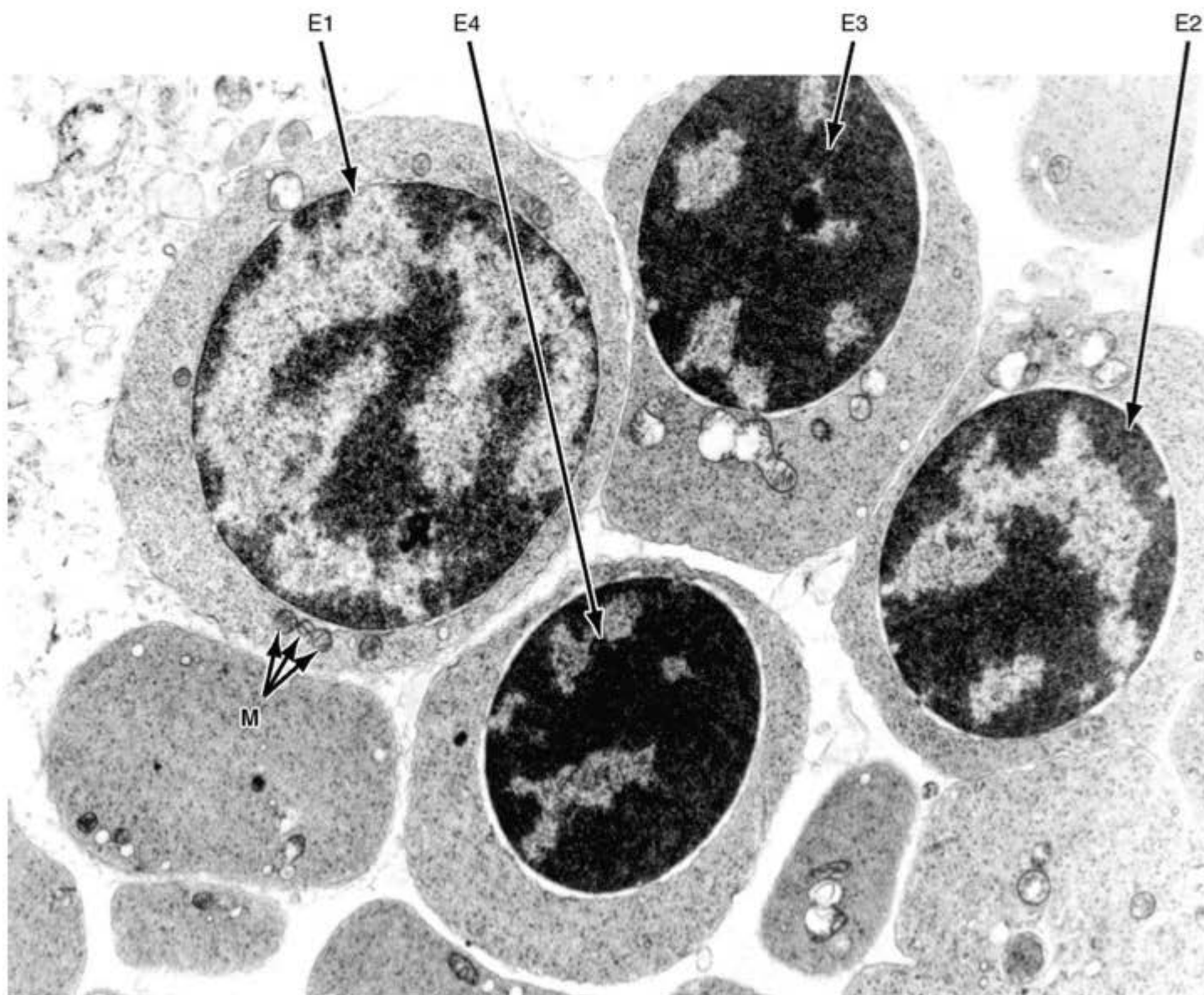



Figura 13.10 Micrografia eletrônica de medula óssea vermelha. Aparecem eritroblastos em diversas fases de maturação, indicados sucessivamente por E1, E2, E3 e E4. À medida que a célula amadurece, a cromatina torna-se mais condensada e o citoplasma mais denso aos elétrons, devido ao acúmulo de hemoglobina. M, mitocôndria. (11.000×.)

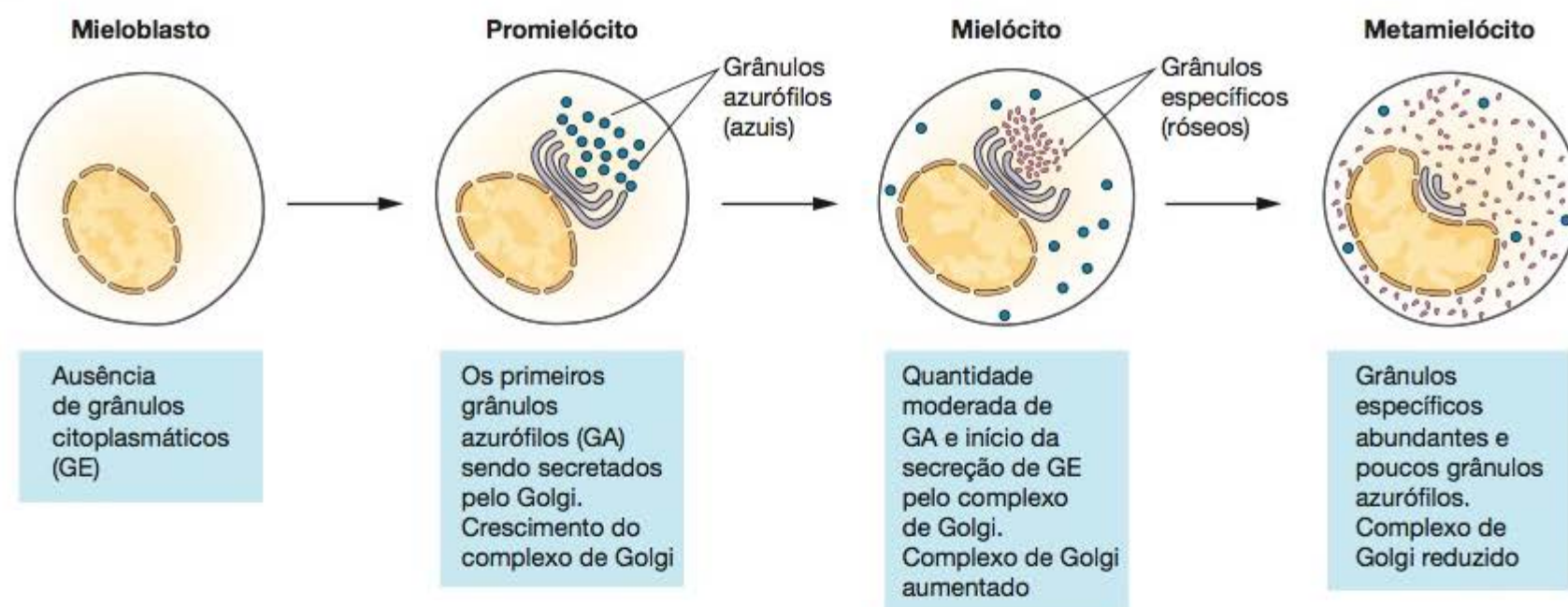



Figura 13.11 O desenho mostra a sequência de maturação dos granulócitos. Grânulos azurófilos em azul, grânulos específicos na cor rosa.

Figura 13.12 Mielócito neutrófilo humano submetido à técnica citoquímica para demonstração de peroxidase e examinado ao microscópio eletrônico. Nesta fase a célula contém dois tipos de grânulos: os grânulos azurófilos (GA), grandes e contendo peroxidase, e os grânulos específicos (GE), menores, que não contêm peroxidase. O retículo endoplasmático granuloso (REG), as cisternas do aparelho de Golgi (CG), localizadas próximo ao centríolo (C), e o núcleo (N) também são visíveis. 15.000×. (Cortesia de D.F. Bainton).

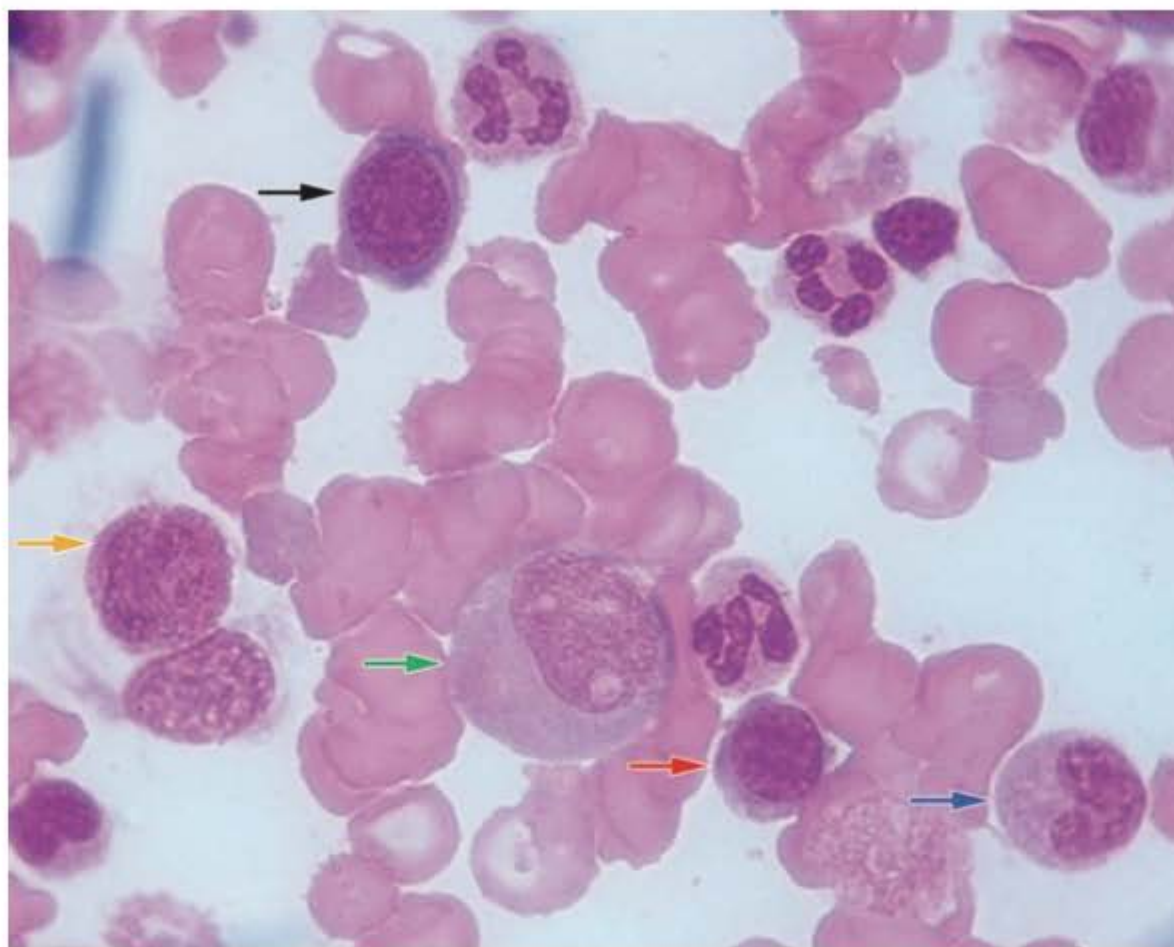



Figura 13.13 Hemocitopoese. Da linhagem eritrocítica, um eritroblasto basófilo (*seta preta*) e um eritroblasto policromatófilo (*seta vermelha*). Da linhagem granulocítica, um mielócito (*seta verde*), um metamielócito eosinófilo (*seta laranja*) e um metamielócito neutrófilo (*seta azul*). O metamielócito eosinófilo é uma célula pequena, com grânulos eosinófilos evidentes no citoplasma. Coloração de Leishman. Grande aumento. (Cortesia de Paulo A. Abrahamsohn, Microscopia Online [http:\\ www.icb.usp.br/mol].)

cesso, ocorrem cinco divisões mitóticas. Alguns fatores de crescimento hemocitopoéticos importantes para o desenvolvimento de neutrófilos são GM-CSF SCF e G-CSF.

Durante sua maturação, os neutrófilos passam por diversos compartimentos anatômicos e funcionais (Figura 13.14). Esses compartimentos são os seguintes: (1) o **compartimento medular de formação**, que pode ser subdividido em compartimento mitótico (aproximadamente 3 dias), no qual os novos neutrófilos são produzidos, e compartimento de amadurecimento (aproximadamente 4 dias); (2) o **compartimento medular de reserva**, que contém neutrófilos maduros, aí mantidos por um período variável (geralmente 4 dias), antes de penetrarem o sangue; (3) o **compartimento circulante**, constituído pelos neutrófilos suspensos no plasma e circulando nos vasos sanguíneos; (4) o **compartimento de marginação**, formado por neutrófilos que, embora contidos nos vasos sanguíneos, não circulam. Esses

Histologia aplicada

A atividade muscular intensa ou injeções de epinefrina (hormônio da medular da adrenal), por exemplo, mobilizam os neutrófilos marginados, que passam para o compartimento circulante. Nesses casos há aumento da quantidade de neutrófilos no sangue circulante (neutrofilia) sem que tenha havido aumento da produção dessas células.

Nas infecções, produz-se uma neutrofilia como consequência direta de um aumento na produção de neutrófilos e de uma permanência mais curta dessas células no compartimento medular de reserva. Nesses casos, podem aparecer no sangue circulante as formas jovens, como o neutrófilo com núcleo em bastão, o metamielócito neutrófilo e até mesmo o mieloblasto. Comparada com a neutrofilia de duração extremamente curta que ocorre nos exercícios musculares intensos, a neutrofilia das infecções é relativamente duradoura.

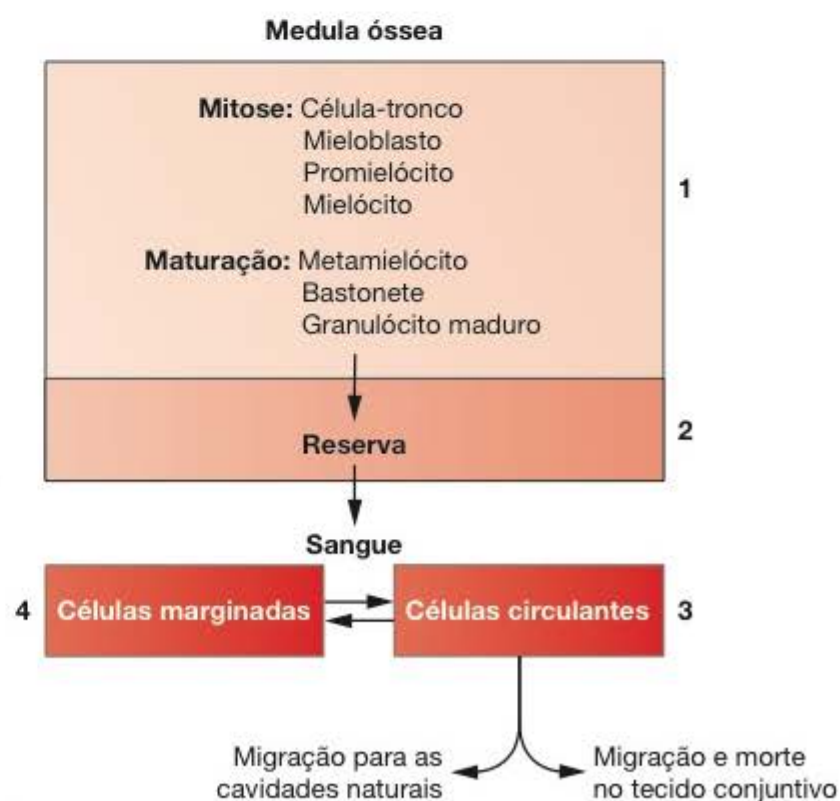



Figura 13.14 Esquema dos compartimentos funcionais dos neutrófilos. 1: comp. medular de formação; 2: comp. medular de reserva; 3: comp. circulante; 4: comp. de marginação. As áreas de cada compartimento, no desenho, são aproximadamente proporcionais ao número de células do compartimento.

neutrófilos estão: (a) nos capilares colocados temporariamente fora da circulação, por vasoconstrição nas arteríolas, e (b) ligados fracamente a moléculas de integrinas do endotélio dos vasos, não sendo levados pela corrente circulatória. Há uma troca constante de células entre o compartimento circulante e o de marginação. O compartimento de marginação e o compartimento circulante têm aproximadamente a mesma quantidade de neutrófilos. Os neutrófilos e os outros granulócitos entram no tecido conjuntivo, passando entre as células endoteliais dos capilares e vênulas pós-capilares (**diapedese**). O tecido conjuntivo constitui um quinto compartimento para os neutrófilos, de tamanho desconhecido, onde eles permanecem cerca de 4 dias e morrem por apoptose, quer tenham exercido sua função de fagocitose ou não.

Cinética da produção de outros granulócitos

Os eosinófilos permanecem menos de 1 semana no sangue, mas existe um grande *pool* armazenado na medula que pode ser mobilizado rapidamente quando necessário (p. ex., em caso de reações alérgicas ou parasitoses). Fatores importantes para a formação de eosinófilos são GM-CSF SCF e IL-5.

A formação de basófilos é bem menos conhecida, principalmente em virtude de sua quantidade muito reduzida no sangue. Sabe-se que alguns fatores importantes para a formação dessas células são GM-CSF e SCF.

Maturação dos linfócitos e monócitos

O estudo das células precursoras dos linfócitos e monócitos é difícil porque essas células não apresentam grânulos específicos nem núcleos lobulados, características que facilitam a distinção entre os diversos estágios dos granulócitos. Os precursores dos linfócitos são identificados principalmente pelo tamanho, pela estrutura da cromatina e por nucléolos visíveis nos esfregaços. À medida que os linfócitos maturam, sua cromatina se torna mais condensada, os nucléolos se tornam menos visíveis e a célula diminui de tamanho. Além disso, subpopulações de linfócitos adquirem receptores superficiais específicos, que podem ser identificados por meio de técnicas que utilizam anticorpos que se ligam a esses receptores.

Linfócitos

Os linfócitos circulantes no sangue e na linfa se originam principalmente no timo e nos órgãos linfoides periféricos (p. ex., baço, linfonodos e tonsilas), a partir de células levadas da medula óssea pelo sangue (ver Capítulo 14). Os linfócitos T e B se diferenciam no timo e na medula óssea, respectivamente, independentemente de antígenos. Nos tecidos, o linfócito B se diferencia em plasmócito, célula produtora de imunoglobulinas.

Para saber mais

Alguns fatores importantes no desenvolvimento da linhagem linfoide na medula óssea são IL-7 (célula precursora), IL-2 (linfócito T), IL-4 (linfócito B), IL-15 (célula *natural killer*). As citocinas IL-1, IL-3, IL-4, IL-7, TNF-α e SCF são importantes para o desenvolvimento das células dendríticas (apresentadoras de antígenos), que têm a mesma origem dos linfócitos e monócitos.

A célula mais jovem da linhagem é o linfoblasto, que forma o prolinfócito, formando este, por sua vez, os linfócitos maduros.

O **linfoblasto** é a maior célula da série linfocítica. Tem forma esférica, com citoplasma basófilo e sem granulações azurófilas. A cromatina é relativamente condensada, em placas, lembrando já a cromatina do linfócito maduro. O linfoblasto apresenta dois ou três nucléolos.

O **prolinfócito** é menor do que a célula anterior; tem o citoplasma basófilo, podendo conter granulações azurófilas. A cromatina do prolinfócito é condensada, porém menos do que nos linfócitos. Os nucléolos não são facilmente visíveis, devido à condensação da cromatina. O prolinfócito dá origem diretamente ao linfócito circulante.

Monócitos

Ao contrário dos granulócitos, que são células diferenciadas e terminais, que não mais se dividem, os monócitos são células intermediárias, destinadas a formar os macrófagos dos tecidos. Sua origem é a célula mieloide multipotente que origina todos os outros leucócitos, exceto os linfócitos.

Histologia aplicada

A proliferação neoplásica de células precursoras dos leucócitos constitui as leucemias. As leucemias mais comuns, de acordo com sua origem, podem ser linfocíticas, quando originadas da linhagem linfoide; granulocíticas, originadas da linhagem dos leucócitos granulócitos; e monocíticas, originadas dos precursores dos monócitos. Nas leucemias, geralmente há produção excessiva de células funcional e morfologicamente defeituosas, originadas de um único tipo de célula precursora, podendo haver redução na formação das outras células sanguíneas. Frequentemente os pacientes têm anemia e pouca resistência às infecções, além de muitos outros sintomas. As causas das leucemias não estão completamente elucidadas, mas, em muitos casos, existem translocações cromossômicas. Por exemplo, 95% dos pacientes com leucemia granulocítica crônica são portadores de translocação entre os cromossomos 22 e 9; e na leucemia mieloide aguda, observa-se translocação entre os cromossomos 8 e 21 e entre os cromossomos 15 e 17. Os esfregaços de medula óssea aspirada do tecido ósseo esponjoso são muito utilizados no diagnóstico das leucemias e outras doenças da medula óssea. Introduz-se uma agulha, geralmente no osso esterno, e, por aspiração, obtém-se uma amostra de células da medula, que é colocada em lâmina e corada. A utilização de anticorpos específicos (monoclonais) para proteínas da membrana das células precursoras dos leucócitos possibilita a identificação da célula que origina a leucemia, auxiliando o diagnóstico e o tratamento.

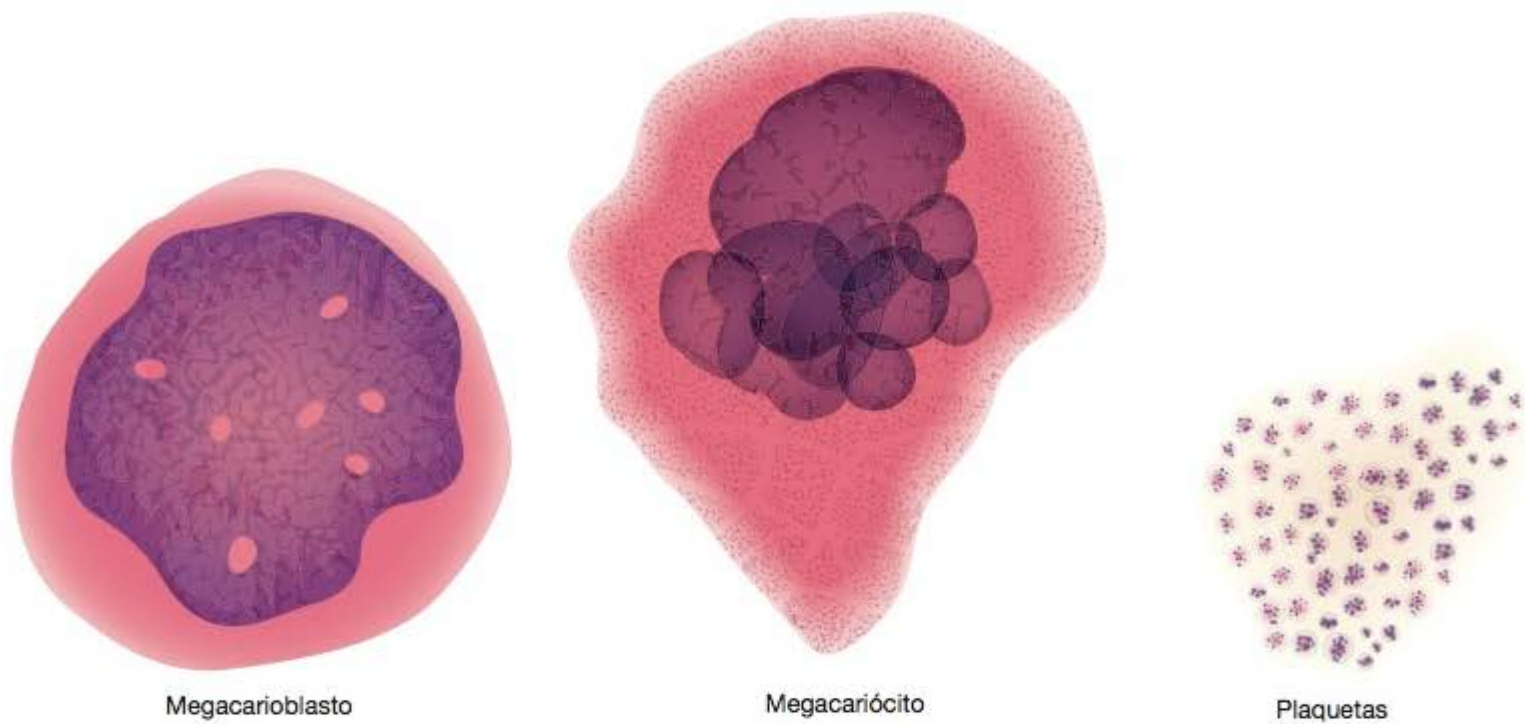



Figura 13.15 Células de linhagem megacariocítica, como aparecem nos esfregaços de medula óssea. Observe a formação das plaquetas na parte direita da figura.

A célula mais jovem da linhagem é o **promonócito**, encontrado somente na medula óssea, virtualmente idêntica morfologicamente ao mieloblasto.

O **promonócito** é uma célula que mede aproximadamente 20 μm de diâmetro. Sua cromatina é delicada e o citoplasma basófilo, apresentando complexo de Golgi grande e retículo endoplasmático desenvolvido. Mostra numerosos grânulos azurófilos finos (lisossomos). Os promonócitos dividem-se duas vezes e se transformam em monócitos que passam para o sangue, no qual permanecem cerca de 8 h. Depois, migram para o tecido conjuntivo, atravessando a parede das vênulas e capilares, e se diferenciam em macrófagos. Alguns fatores relevantes para o desenvolvimento dos monócitos na medula óssea são GM-CSF, M-CSF e SCF.

▸ Origem das plaquetas

As plaquetas se originam na medula óssea vermelha pela fragmentação do citoplasma dos megacariócitos, os quais, por sua vez, formam-se pela diferenciação dos megacarioblastos.

O megacarioblasto é uma célula com diâmetro de 15 a 50 μm, núcleo grande, oval ou em forma de rim, com numerosos nucléolos (Figura 13.15). O núcleo é poliploide, contendo até 30 vezes a quantidade normal de DNA, e o citoplasma é homogêneo e intensamente basófilo.

O megacariócito (Figuras 13.18 e 13.19) mede 35 a 100 μm de diâmetro, tem núcleo irregularmente lobulado e cromatina grosseira, sem nucléolos visíveis nos esfregaços. O citoplasma é abundante e levemente basófilo. Contém numerosas gra-

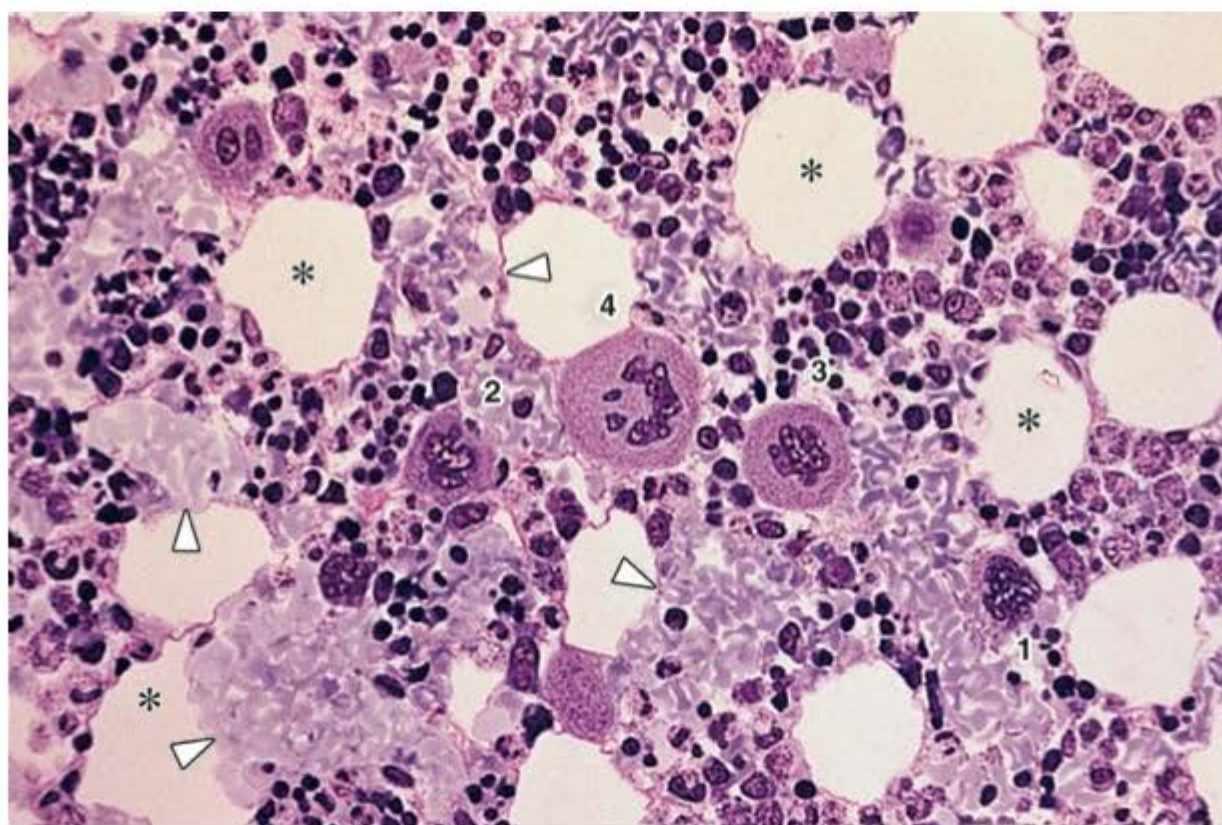



Figura 13.16 Corte de medula óssea mostrando quatro estágios da diferenciação dos megacariócitos (1 a 4), algumas células adiposas (*) e capilares sinusoides (*pontas de seta*). (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

nulações que ocupam, às vezes, a maior parte do citoplasma. Essas granulações formam os cromômeros das plaquetas.

O citoplasma do megacarioblasto é rico em retículo endoplasmático liso e granuloso. Durante a maturação do megacariócito aparecem grânulos citoplasmáticos, delimitados por membrana. Esses grânulos se formam no complexo de Golgi e depois se distribuem por todo o citoplasma. São precursores do hialômero das plaquetas e contêm diversas substâncias biologicamente ativas, como o fator de crescimento derivado das plaquetas, o fator de crescimento dos fibroblastos, o fator de von Willebrand (que provoca a adesão das plaquetas a alguns substratos) e o fator IV das plaquetas (que favorece a coagulação do sangue). Com o amadurecimento do megacariócito, ocorre também um aumento na quantidade de membranas lisas, que vão formar os canais de demarcação (Figura 13.19). Essas membranas acabam confluindo, dando origem à membrana das plaquetas.

Os megacariócitos são adjacentes aos capilares sinusoides, o que facilita a liberação das plaquetas para o sangue (Figura 13.4).

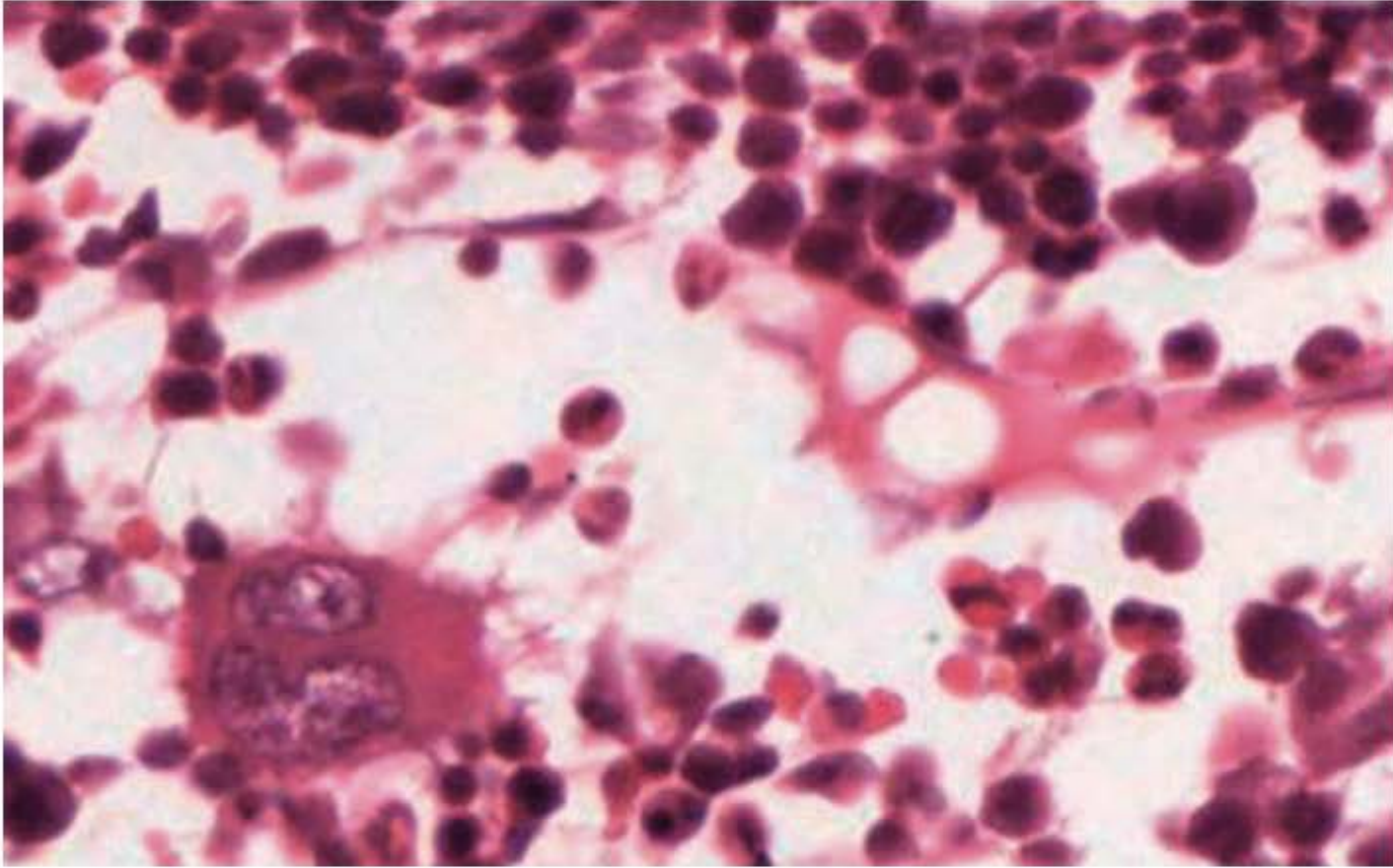



Figura 13.17 Observa-se um megacariócito com prolongamentos delgados que penetram no lúmen do capilar sinusoide, no qual suas extremidades se fragmentam para originar as plaquetas. (Hematoxilina-eosina. Grande aumento.)

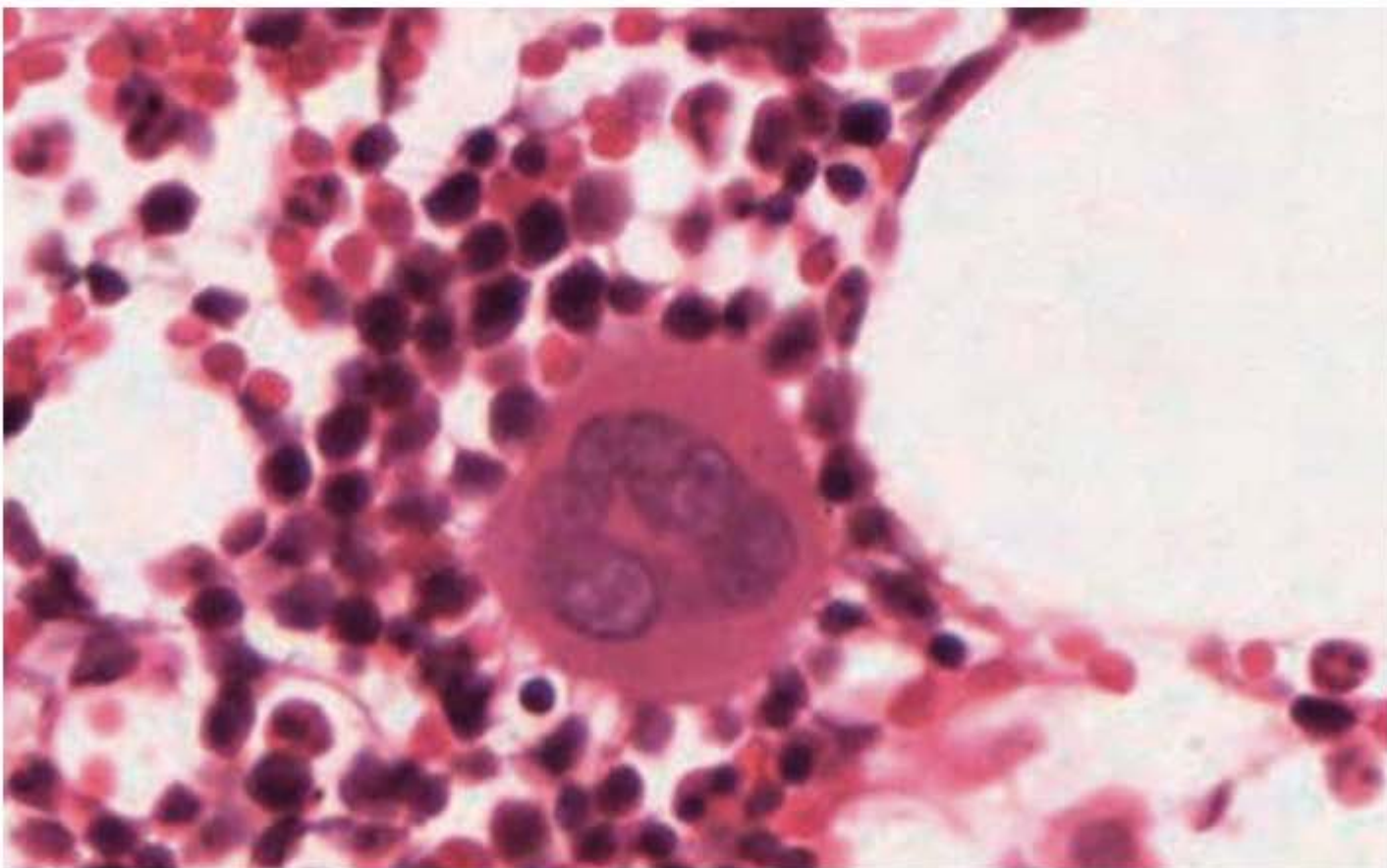



Figura 13.18 Um megacariócito no centro de um corte de medula óssea. Esta célula tem apenas um núcleo, de forma irregular. (Hematoxilina-eosina. Grande aumento.)

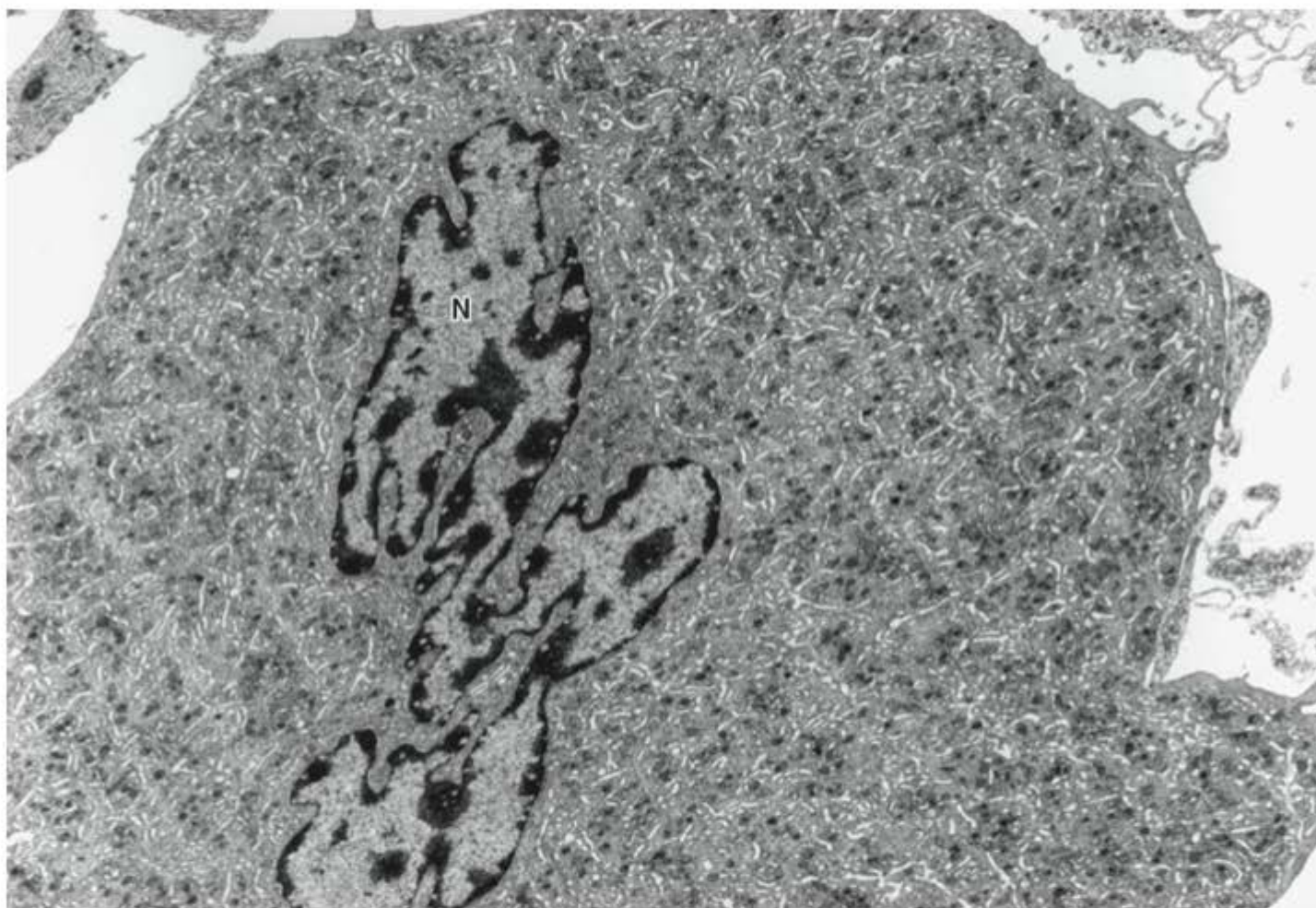



Figura 13.19 Micrografia eletrônica de um megacariócito mostrando o núcleo (N) lobulado e numerosos grânulos citoplasmáticos. As membranas de demarcação aparecem como perfis tubulares. 4.900×. (Reproduzida, com autorização, de Junqueira LCU, Salles LMM: Ultra-Estrutura e Função Celular. Edgard Blücher, 1975.)

Para saber mais

As células precursoras dos megacarioblastos são recrutadas na medula por SCF e IL-3. Outro fator muito importante na formação de megacariócitos é a trombopoetina, a qual é um hormônio produzido pelo fígado que estimula a proliferação e a diferenciação de progenitores de megacariócitos. Este hormônio também atua sinergisticamente com outras citocinas para estimular o desenvolvimento das linhagens eritroide e mieloide. Quando esse hormônio é administrado a animais, há uma expansão dos progenitores hematopoéticos de todas as linhagens e uma aceleração da produção de plaquetas. Por outro lado, a deficiência de trombopoetina leva a uma redução de progenitores de todas as linhagens e a produção de plaquetas torna-se seriamente prejudicada. Sendo assim, a trombopoetina é atualmente considerada o principal regulador do megacariócito e da produção de plaquetas.

Histologia aplicada

Em alguns tipos de púrpura trombocitopênica, doença em que o número de plaquetas no sangue é baixo, a quantidade de plaquetas presas ao citoplasma dos megacariócitos é aumentada, indicando um distúrbio no mecanismo de liberação desses corpúsculos.

Observações realizadas usando-se plaquetas marcadas *in vitro* com isótopos radioativos e depois reinjetados mostraram que a duração desses corpúsculos é de aproximadamente 10 dias.

Bibliografia

Becker RP, DeBruyn PP. The transmural passage of blood cells into myeloid sinusoids and the entry of platelets into the sinusoidal circulation. *Am J Anat* **145**:183, 1976.

Berman I. The ultrastructure of erythroblastic islands and reticular cells in mouse bone marrow. *J Ultrastruct Res* **17**:291, 1967.

Dessypris EN, Sawyer ST. Erythropoiesis. In Greer JP *et al.* (Editors): *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 195 a 216, 2004.

Evatt BL, Levine RF, Williams NT. *Megakaryocyte Biology and Precursors: in vitro Cloning and Cellular Properties.* Elsevier North-Holland, 1981.

Fleischmann RA *et al.* Totipotent hematopoietic stem cells: Normal self-renewal and differentiation after transplantation between mouse fetuses. *Cell* **30**:351, 1982.

Foucar K. *Bone Marrow Pathology.* American Society of Clinical Pathologists (ASCP) Press, 1995.

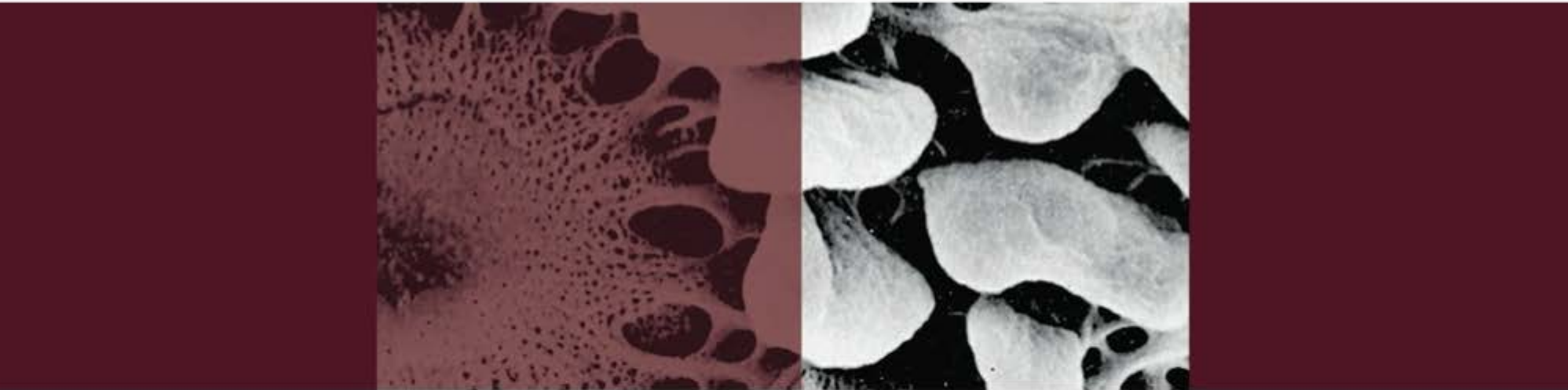
Fox JM *et al.* Recent advances into the understanding of mesenchymal stem cell trafficking. *Br J Hematol* **137**:491, 2007.

Longo DL (editor). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed., Elsevier, 2012.

Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood* **100**:3457, 2002.

Rodak BF *et al.* (editors). *Hematology, Clinical Principles and Applications*, 3rd ed. Saunders Elsevier, 2007.

Tavassoli M, Yoffey JM. *Bone Marrow Structure and Function. Liss*, 1983.

Williams WJ *et al.* (editors). *Hematology*, 5th ed. McGraw-Hill, 1995.

14 Sistema Imunitário e Órgãos Linfáticos

▸ Sistema imunitário

O sistema imunitário é constituído principalmente pelos órgãos linfáticos e por células isoladas; este sistema defende o organismo contra microrganismos e moléculas estranhas, como as toxinas produzidas por microrganismos invasores. As células do sistema imunitário são capazes de distinguir as moléculas que são próprias do corpo (*self*) das moléculas estranhas (*non-self*), quer estejam isoladas, quer façam parte de um vírus, bactéria, fungo, célula maligna (cancerosa) ou protozoário. Este sistema trata as células cancerosas como estranhas porque elas contêm proteínas novas, que não existem nas células normais. Após identificar os agressores, o sistema imunitário coordena a inativação ou a destruição deles. Ocasionalmente, o sistema imunitário pode reagir contra moléculas do próprio organismo, causando as **doenças autoimunes**.

O sistema imunitário é formado por estruturas individualizadas, como nódulos linfáticos, linfonodos e baço, e por células livres, como linfócitos, granulócitos e células do sistema mononuclear fagocitário, existentes no sangue, na linfa e no tecido conjuntivo. Outro componente importante desse sistema são as células apresentadoras de antígenos, encontradas em muitos locais, como a pele, um órgão muito exposto a antígenos e microrganismos do meio externo. As células do sistema imunitário se comunicam entre si e com as células de outros sistemas, principalmente por intermédio de moléculas proteicas denominadas **citocinas**.

▪ Órgãos linfáticos

As principais estruturas que participam da resposta imunitária são os órgãos linfáticos: **timo**, **baço**, **linfonodos** e **nódulos linfáticos**. Esses nódulos são agregados de tecido linfático, localizados na mucosa do aparelho digestivo (principalmente nas tonsilas, nas placas de Peyer do íleo e no apêndice), na mucosa do aparelho respiratório e na do aparelho urinário. O extenso conjunto de tecido linfático das mucosas chama-se **MALT** (***mucosa-associated lymphoid tissue***). A ampla distribuição das estruturas linfáticas e a constante circulação das células imunitárias no sangue, na linfa e no tecido conjuntivo proporcionam ao organismo um sistema muito eficiente de defesa (Figura 14.1).

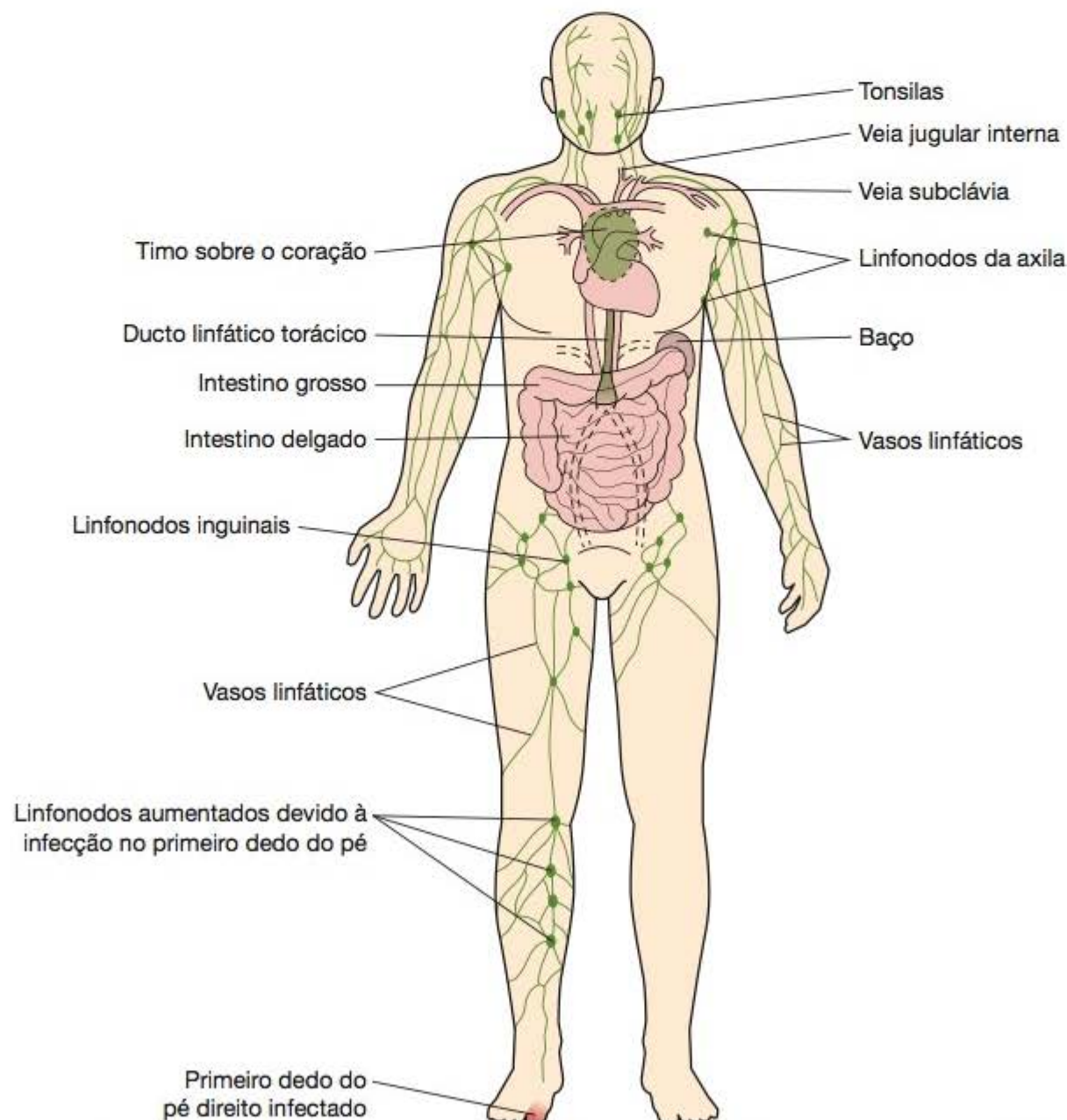



Figura 14.1 Distribuição corporal dos vasos e órgãos linfáticos. Como exemplo das funções do sistema linfático, a figura mostra uma infecção no primeiro dedo do pé, com o consequente aumento do tamanho dos linfonodos que recebem a linfa da região afetada (linfonodos satélites). Este aumento se deve, principalmente, à proliferação dos linfócitos B e à sua diferenciação em plasmócitos secretores de imunoglobulinas. O dedo infectado se torna vermelho, quente, doloroso e edemaciado.

Todos os linfócitos se originam na medula óssea, mas os **linfócitos T** completam sua maturação no timo, enquanto os **linfócitos B** saem da medula já como células maduras. Por esse motivo, a medula óssea e o timo são chamados **órgãos linfáticos centrais**. Levados pelo sangue e pela linfa, os linfócitos migram dos órgãos linfáticos centrais para os **órgãos linfáticos periféricos** (baço, linfonodos, nódulos linfáticos isolados, tonsilas, apêndice, placas de Peyer do íleo), onde proliferam e completam a diferenciação.

Tipos básicos de resposta imunitária

Na **imunidade celular**, células imunocompetentes (células com capacidade de resposta imunitária) reagem e matam células que exibem na superfície moléculas estranhas, como as bactérias, células transplantadas, células malignas (cancerosas) e células infectadas por vírus (Figura 14.2). As células parasitadas por vírus contêm na membrana proteínas codificadas pelo genoma viral, contra

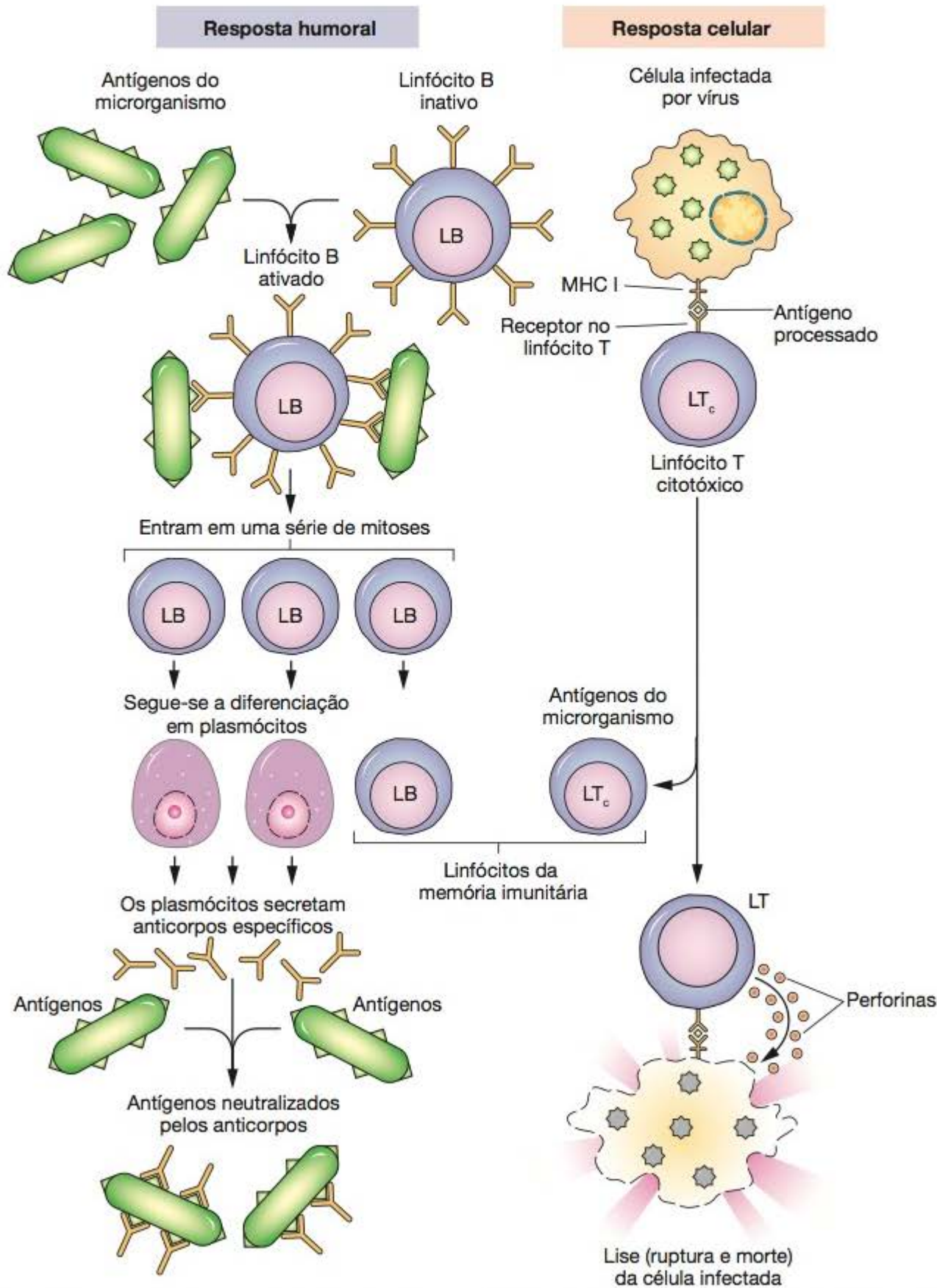



Figura 14.2 Comparação entre a resposta imunitária de base humoral e a de base celular. *À esquerda*, resposta humoral: os antígenos do microrganismo invasor reagem com anticorpos da superfície dos linfócitos, ativando essas células. Esses linfócitos ativados proliferam e se diferenciam em células da memória imunitária e em plasmócitos, secretores de anticorpos, para neutralizar o microrganismo. *À direita*, resposta celular: linfócitos T citotóxicos (citolíticos) são ativados pelo contato com uma célula que apresenta na superfície antígenos virais em complexo com moléculas MHC I. Essa ativação leva à produção de células T citotóxicas da memória imunitária e ao aparecimento de linfócitos T citotóxicos produtores de perforinas, que rompem a membrana plasmática das células infectadas pelo vírus. Isso mata os vírus, pois eles só podem viver no interior das células.

as quais se organiza uma resposta imunitária. A destruição da célula hospedeira é um meio de eliminar os vírus antes que eles estejam prontos para infectar outras células (os vírus só se multiplicam dentro de células). Algumas células que, ao lado dos linfócitos T, participam da resposta imunitária celular ou inata estão representadas na Figura 14.3.

O outro tipo de resposta imunitária é a **imunidade humoral** (Figura 14.2) ou adquirida, que depende de glicoproteínas circulantes no sangue e outros líquidos, chamadas **anticorpos**. Os anticorpos neutralizam moléculas estranhas e participam da destruição das células que contêm essas moléculas. São produzidos pelos **plasmócitos**, células originadas dos linfócitos B, ou células B.

Imunógenos e antígenos

As moléculas estranhas que provocam uma resposta imunitária são chamadas **imunógenos**. A resposta pode ser celular ou humoral ou, mais frequentemente, ambas ao mesmo tempo. O imunógeno pode ser encontrado em células inteiras, como bactérias e células cancerosas, ou pode fazer parte de uma macromolécula, como proteína, polissacarídio ou nucleoproteína. **Antígeno** é uma molécula que reage com um anticorpo, mesmo que não seja capaz de desencadear uma resposta imunitária. Como, geralmente, os imunógenos também são antígenos, neste livro apenas o termo antígeno será utilizado. Na resposta humoral (linfócitos B) a parte da molécula antigênica que determina a resposta imunitária é chamada **determinante antigênico** ou **epitopo**. A resposta imunitária celular (linfócitos T) é determinada por pequenos peptídios derivados da digestão parcial do antígeno e associados às moléculas MHC localizadas na membrana das células apresentadoras de antígenos. Um antígeno com diversos epitopos, como uma célula bacteriana, desenvolve um espectro amplo de resposta humoral e celular.

Anticorpos

Os anticorpos são glicoproteínas plasmáticas circulantes, do tipo das gamaglobulinas, que, por isso, são também chamadas de **imunoglobulinas** (**Ig**). Cada uma interage especificamente com o determinante antigênico (epitopo) que estimulou sua formação. Os anticorpos são secretados pelos plasmócitos que surgem pela proliferação e diferenciação de linfócitos B. Uma importante função do anticorpo é se combinar especificamente com o epitopo que ele reconhece e, então, provocar o aparecimento de sinais químicos, indicando a presença do invasor aos outros componentes do sistema imunitário. Alguns anticorpos podem aglutinar células e precipitar antígenos solúveis. A aglutinação de microrganismos facilita sua fagocitose, e a precipitação de moléculas agressivas estranhas (p. ex., toxinas) pode torná-las inócuas. Os antígenos que se ligam aos anticorpos IgG e IgM (ver adiante) ativam o complemento, um grupo de proteínas do plasma sanguíneo que causam a lise (ruptura da membrana) dos microrganismos. Uma vez ativado, o complemento também facilita a fagocitose de bactérias e outros microrganismos patógenos (causadores de doenças). Os neutrófilos e macrófagos têm receptores para a região Fc do complexo antígeno-IgG, e, desta maneira, IgG prende o complexo antígeno-anticorpo à superfície dessas células. As bactérias ligadas ao complexo antígeno-IgG são ditas **opsonizadas**. A opsonização facilita muito a fagocitose. Na espécie humana há cinco classes principais de imunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.

A imunoglobulina mais abundante no plasma é **IgG**, que constitui cerca de 75% das imunoglobulinas do plasma sanguíneo. Ela serve como modelo para as outras classes e, por isso, será descrita com mais detalhes. IgG consiste em duas cadeias leves idênticas e em duas cadeias pesadas, também idênticas (Figura 14.4), ligadas por laços dissulfeto e forças não covalentes. Quando isoladas, as duas porções carboxílicas terminais das cadeias pesadas cristalizam facilmente e, por isso, são chamadas fragmentos **Fc** (*fragment crystallizable*). As regiões Fc de diversas imunoglobulinas reagem com receptores específicos, localizados na superfície de vários tipos celulares. Os quatro segmentos da extremidade amínica (dois pertencentes às cadeias leves e dois às cadeias pesadas) constituem os fragmentos **Fab** (*fragment antigen-binding*) da imunoglobulina. A sequência de

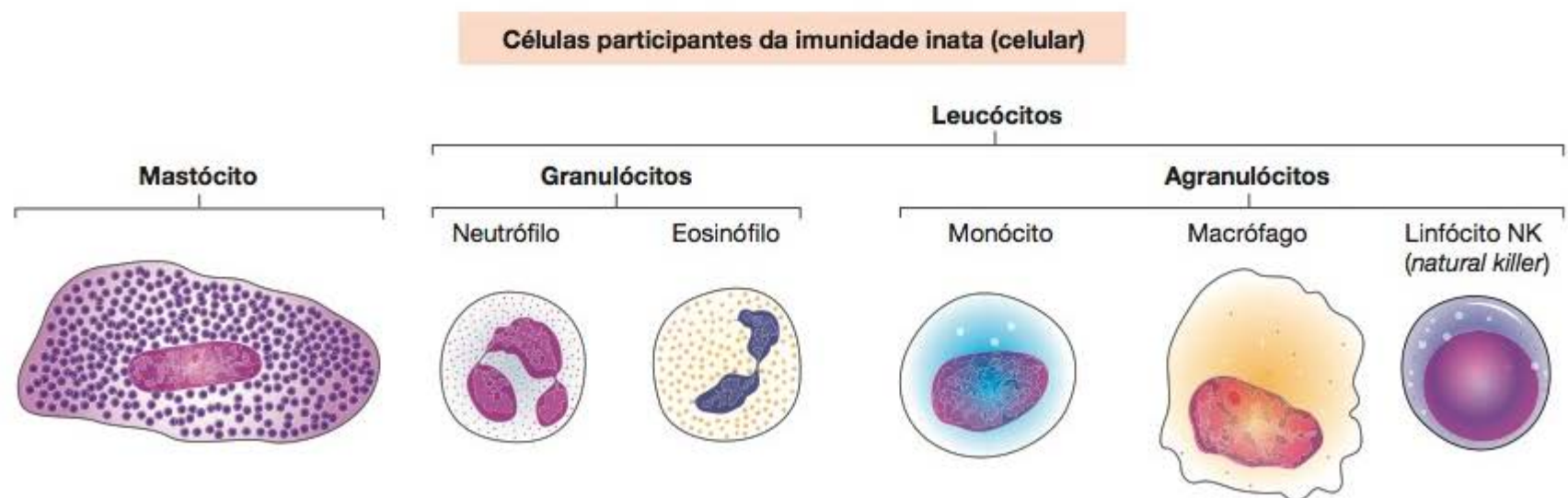



Figura 14.3 Principais participantes da resposta imunitária de base celular. Os mastócitos secretam moléculas que modulam a inflamação e a reação imunitária (ver Capítulo 5). Os neutrófilos fagocitam e destroem microrganismos, principalmente bactérias. Os eosinófilos participam da destruição de parasitos multicelulares, da reação alérgica e da modulação do processo inflamatório.

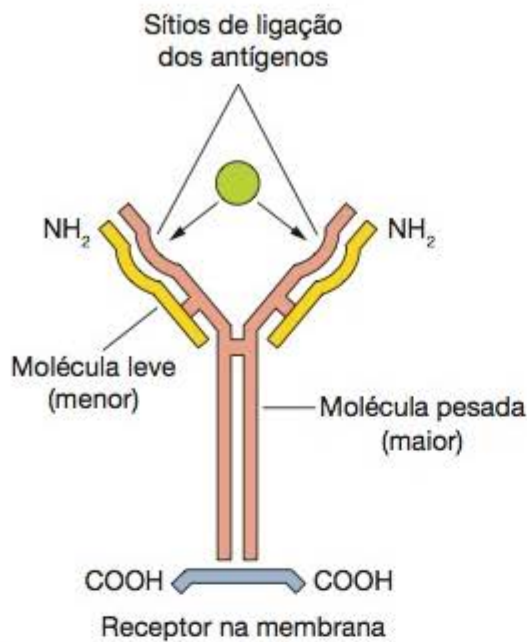



Figura 14.4 Representação esquemática de uma molécula de anticorpo. Sua porção variável, próxima à extremidade NH_2 e constituída pela molécula leve (menor) e parte da molécula pesada (maior), é dotada de especificidade e é onde se prende o antígeno.

aminoácidos dos segmentos Fab é muito variável, sendo responsável pela especificidade da combinação com o epitopo. IgG é a única imunoglobulina que atravessa a barreira placentária humana e passa para o sangue fetal, contribuindo para a defesa imunitária do recém-nascido.

A **IgA** existe em pequena quantidade no sangue. Sob a forma de **SIgA**, é o principal anticorpo encontrado na lágrima, no leite, na saliva, nas secreções nasal e brônquica, na secreção contida no lúmen do intestino delgado, na secreção da próstata e, também, no líquido que lubrifica a vagina. A **SIgA** ou **IgA secretora** existente nas secreções é constituída por duas moléculas da IgA monomérica, unidas por uma cadeia polipeptídica, a **proteína J**, e combinada com outra proteína, a **peça secretora** ou peça de transporte. A SIgA é muito resistente às enzimas proteolíticas e, por isso, adaptada para atuar nas secreções sem sofrer inativação pelas enzimas lá encontradas. As moléculas monoméricas de IgA e a proteína J são sintetizadas localmente pelos plasmócitos das mucosas. A peça secretora é produzida pelas células epiteliais do revestimento das mucosas.

IgM constitui 10% das imunoglobulinas do plasma sanguíneo e geralmente existe sob a forma de pentâmero (cinco moléculas combinadas), com massa molecular de 900 kDa. É a imunoglobulina que predomina no início das respostas imunitárias. Junto com IgD, é a principal imunoglobulina encontrada na superfície dos linfócitos B, onde funcionam como receptores que se combinam com antígenos específicos. Essa combinação resulta na proliferação dos linfócitos B e sua diferenciação em plasmócitos. IgM circulante pode ativar o **complemento**, um grupo de enzimas do plasma sanguíneo cuja ativação pode causar a lise de bactérias, além de outros efeitos.

IgE, que geralmente ocorre sob a forma de monômero, tem grande afinidade para receptores localizados na membrana dos mastócitos e basófilos (ver Mastócitos – Capítulo 5). Imediatamente após sua secreção pelos plasmócitos, as moléculas de IgE prendem-se àqueles receptores e, praticamente, desaparecem do plasma. A reação alérgica é mediada pela atividade da IgE e dos antígenos (alergênios) que estimulam sua produção. Quando o alergênio que provocou a produção de IgE é novamente encontrado, o complexo antígeno-IgE que se forma na superfície dos mastócitos e basófilos determina a produção e a liberação de diversas substâncias biologicamente ativas, como histamina, heparina, leucotrienos e ECF-A (***eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis***).

IgD reconhece antígenos, ativando os linfócitos B. Existe no plasma sob forma monomérica, em concentração muito baixa, constituindo apenas 0,2% do total de imunoglobulinas.

Linfócitos B e T

Os linfócitos podem ser classificados em dois tipos principais, com diversos subtipos (Tabela 14.1; Figuras 14.5 e 14.6), de acordo com o local onde se diferenciam e com os diversos receptores existentes em suas membranas. Nos **linfócitos B**, esses receptores são imunoglobulinas e nos **linfócitos T** são moléculas proteicas chamadas **TCR** (***T-cell receptors***). As células precursoras dos linfócitos se originam na medula óssea fetal e continuam proliferando, na medula, durante a vida pós-natal.

Tabela 14.1 ▪ **Sumário dos tipos de linfócitos e suas funções.**

Tipo	Principais funções
Linfócito B	Apresenta receptores (IgM) na membrana. Quando ativado por antígeno específico prolifera por mitoses e se diferencia em plasmócitos que secretam grande quantidade de anticorpos
Linfócito B da memória	Célula B que é preparada para responder mais rapidamente, e com maior intensidade, a uma exposição subsequente ao mesmo antígeno
Linfócito T citotóxico	Apresenta receptores TCR, que não são imunoglobulinas. Especializados para o reconhecimento de antígenos associados ao complexo MHC I na superfície de outras células. Produzem perforinas e outras proteínas que matam células estranhas, células infectadas por vírus e algumas células cancerosas
Linfócito T *helper*	Apresenta receptores TCR. Modula outras células T e B, estimulando as atividades dessas células
Linfócito T supressor	Apresenta receptores TCR. Modula outras células T e B, diminuindo as atividades dessas células
Linfócito T da memória	Apresenta receptores TCR. Célula T preparada para responder mais rapidamente e com maior intensidade, diante de nova exposição ao mesmo antígeno
Linfócito NK	Não tem na superfície os receptores que caracterizam as células B e T. Ataca células infectadas por vírus e células cancerosas, sem prévia estimulação

TCR, receptor característico da célula T; MHC-I, *major histocompatibility complex* da classe I; NK, *natural killer*.

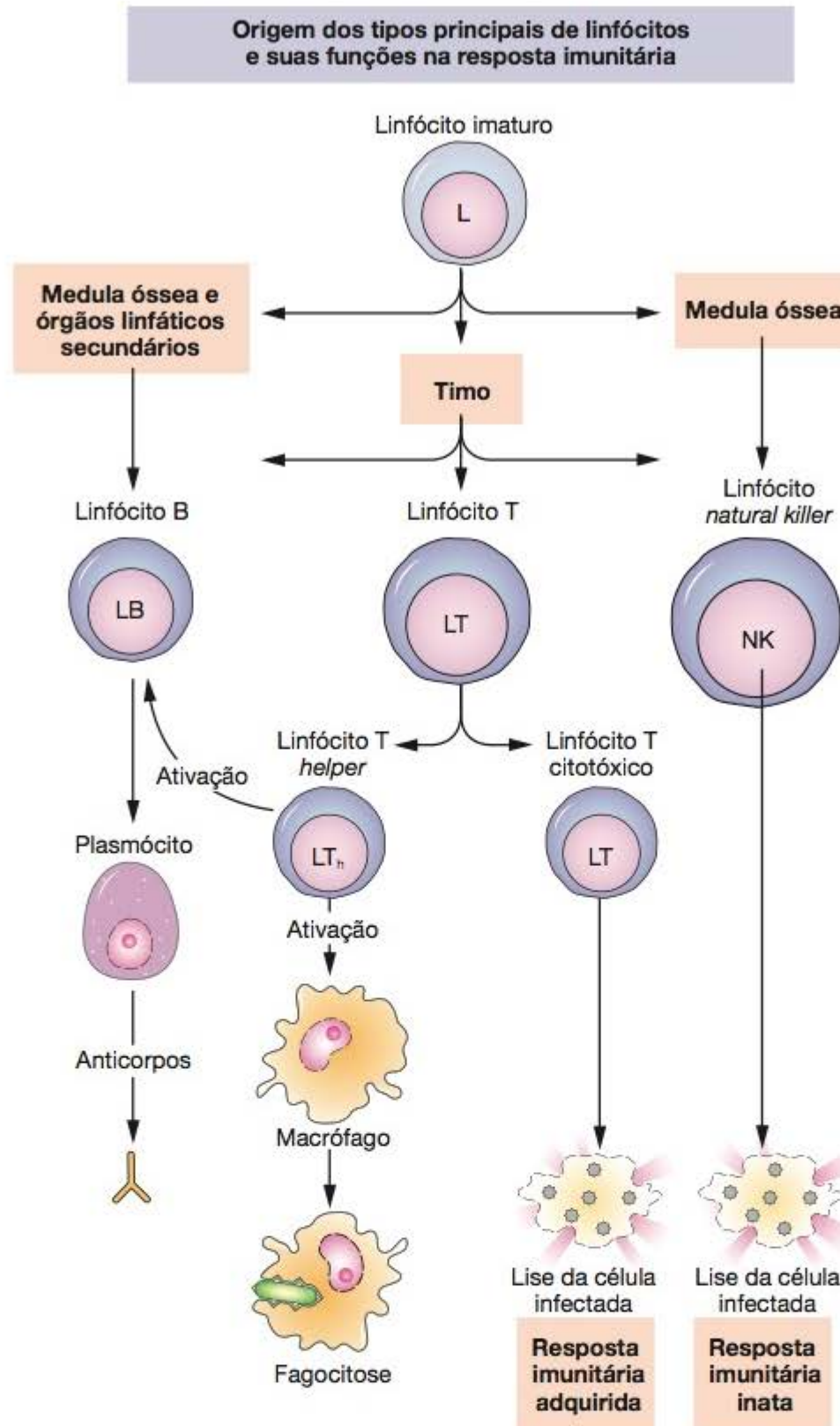



Figura 14.5 Origem e atividades dos principais tipos de linfócitos. Os linfócitos NK derivam diretamente da medula óssea e atuam na resposta imunitária celular, matando células infectadas. Os linfócitos T imaturos são transportados pelo sangue da medula óssea para o timo, onde completam sua maturação e são carregados pelo sangue até determinados locais dos órgãos linfáticos periféricos (nódulos linfáticos das mucosas, linfonodos, baço). Os linfócitos B saem da medula óssea já maduros, sendo transportados pelo sangue para os órgãos linfáticos periféricos.

Experimentos com embriões de galinha, realizados no início da década de 1960, revelaram uma das estruturas anatômicas responsáveis pela diferenciação dos linfócitos. A **bursa de Fabricius** é uma massa de tecido linfático localizada próximo à cloaca das aves. Quando essa estrutura é destruída no embrião, a galinha que se gera não é capaz de produzir imunoglobulinas. Portanto, a **imunidade humoral**, que requer anticorpos no sangue, é prejudicada. Nessas galinhas, a quantidade de linfócitos em certas regiões de determinados órgãos linfáticos torna-se extremamente reduzida. Os linfócitos afetados pela remoção da bursa de Fabricius são denominados linfócitos B ou, simplesmente, células B. Nos mamíferos, incluindo-se a espécie humana, as células B adquirem suas características em certos microambientes da medula óssea.

A remoção experimental do timo de camundongos recém-nascidos resulta em uma deficiência profunda nas **respostas imunitárias de base celular**, que dependem diretamente das células, ao contrário das respostas humorais, que dependem das gamaglobulinas circulantes, produzidas pelos plasmócitos. As células envolvidas nas respostas de base celular são os **linfócitos T** ou **células T**. Após esses experimentos em camundongos, foi comprovado que o timo tem, nos outros mamíferos, incluindo seres humanos, o mesmo papel desempenhado no camundongo.

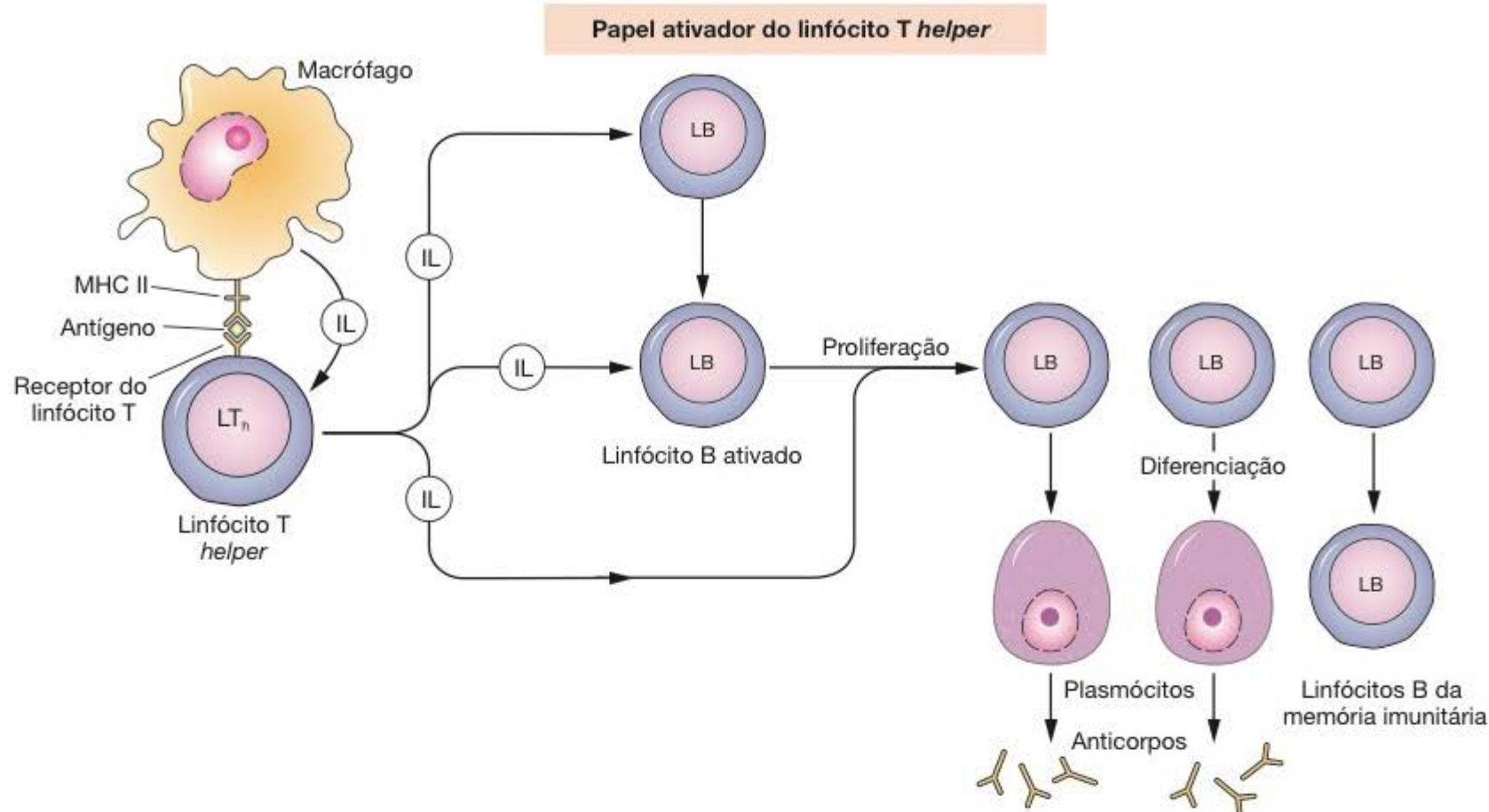



Figura 14.6 Um linfócito T *helper* é ativado pela interação com antígeno processado e colocado na superfície de um macrófago. O linfócito T ativado produz interleucinas, que induzem a ativação, a proliferação e a diferenciação de linfócitos B. Isso leva à produção de linfócitos B da memória imunitária e à produção de plasmócitos, secretores de anticorpos.

Os linfócitos B se originam na medula óssea, penetram os capilares sanguíneos por movimentação ameboide, são transportados pelo sangue e instalam-se nos órgãos linfáticos, exceto no timo. Quando ativados por antígenos, proliferam e se diferenciam em **plasmócitos**, que são as células produtoras de anticorpos. As células B representam 5 a 10% dos linfócitos do sangue, cada um coberto por cerca de 150 mil moléculas de IgM, que são os receptores para antígenos. Alguns linfócitos B ativados não se diferenciam em plasmócitos, formando as **células B da memória imunitária**, que reagem muito rapidamente a uma segunda exposição ao mesmo antígeno (Figura 14.2).

Os **linfócitos T** representam 65 a 75% dos linfócitos do sangue. Seus precursores originam-se na medula óssea, penetram os capilares por movimentação ameboide, são levados pelo sangue e retidos no timo, onde proliferam e se diferenciam em linfócitos T que, novamente carregados pelo sangue, vão ocupar áreas definidas nos outros órgãos linfáticos. No timo, os linfócitos T se diferenciam nas subpopulações das células **T *helper***, **T supressora** e **T citotóxica**. Em outros locais se podem formar as células **T da memória** (Figura 14.2). Os linfócitos T *helper* estimulam a transformação dos linfócitos B em plasmócitos. Os linfócitos T supressores inibem as respostas humoral e celular e apressam o término da resposta imunitária. Linfócitos T *helper* e T supressores são células reguladoras. Os linfócitos T citotóxicos agem diretamente sobre as células estranhas e as infectadas por vírus, graças a dois mecanismos. Um deles é a produção de proteínas chamadas **perforinas**, que abrem orifícios nas membranas plasmáticas, provocando a lise das células. Pelo outro mecanismo, os linfócitos T citotóxicos induzem as células-alvo a entrarem no processo de morte programada, chamado **apoptose** (ver Capítulo 3).

Histologia aplicada

As células T *helper* são mortas pelo retrovírus HIV, que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida, conhecida como AIDS. Esta síndrome paralisa o sistema imunitário dos pacientes, tornando-os muito suscetíveis ao ataque por microrganismos, mesmo os que, em geral, não causam doenças em pessoas saudáveis.

Os linfócitos B e T não se distribuem de modo uniforme nos diversos órgãos linfáticos (Tabela 14.1), mas ocupam regiões definidas nesses órgãos, exceto no timo, que só contém linfócitos T. Os linfócitos B e T não podem ser diferenciados morfologicamente nem ao microscópio óptico nem ao microscópio eletrônico. A diferenciação entre essas células, e também entre seus subtipos, torna-se possível porque elas apresentam proteínas integrais em suas membranas que são específicas e podem ser identificadas por técnicas imunocitoquímicas.

Quando estimuladas por antígenos, as células B e T proliferam, passando por diversos ciclos mitóticos, um processo chamado **expansão clonal**.

Além dos linfócitos T e B, existe também a **célula NK** (*natural killer*). O linfócito NK não apresenta na superfície nem os marcadores encontrados nas células B, nem os que caracterizam as células T. No sangue circulante, 10 a 15% dos linfócitos são do tipo NK. São chamados *natural killers* porque atacam células cancerosas e células infectadas por vírus, sem necessidade de estímulo prévio.

Células apresentadoras de antígenos

As células apresentadoras de antígenos ou **APC** (*antigen presenting cells*) são encontradas na maioria dos órgãos. Derivam da medula óssea e constituem uma população heterogênea que inclui células dendríticas, macrófagos, células de Langerhans da epiderme e linfócitos B. Por meio do mecanismo denominado **processamento de antígenos**, essas células digerem parcialmente as proteínas, transformando-as em pequenos peptídios que são ligados às moléculas MHC (as moléculas MHC serão explicadas adiante, na Figura 14.7 e na seção Transplante de órgãos). A expressão de MHC do tipo II caracteriza as APC. O processamento do antígeno é essencial para a ativação dos linfócitos T, pois essas células não reconhecem as moléculas antigênicas nativas (não processadas). As células T só reconhecem antígenos quando associados a moléculas MHC II, enquanto as células B reconhecem as moléculas antigênicas (proteínas, pequenos peptídios, lipídios, polissacarídios e moléculas menores) diretamente, sem necessidade de qualquer tratamento prévio.

As células apresentadoras de antígenos introduzem no citoplasma proteínas exógenas e digerem essas proteínas parcialmente nos endossomos e lisossomos. Os pequenos peptídios resultantes, com 10 a 30 aminoácidos, formam complexos com o MHC classe II. Proteínas derivadas de patógenos (vírus, determinadas bactérias e certos protozoários) que vivem no interior da célula infectada são digeridas por agregados multicatalíticos de proteases (proteossomos) até formarem peptídios com 8 a 11 aminoácidos, que são introduzidos nas cisternas do retículo endoplasmático granuloso, onde se ligam às moléculas MHC I. Tanto os complexos com as moléculas MHC I como os que se formam com MHC II são transportados para a superfície celular, onde são "examinados" pelos linfócitos T. As células T CD4+ interagem com complexos de peptídios com MHC II, enquanto as células T CD8+ interagem com os peptídios ligados às moléculas de MHC I. As moléculas CD4 e CD8 localizadas na superfície de certos linfócitos T são utilizadas para identificar esses subtipos de linfócitos.

Células dendríticas

As células dendríticas se originam de células precursoras provenientes da medula óssea (possivelmente dos monócitos). As células dendríticas são encontradas em muitos órgãos. Nos órgãos linfáticos são numerosas nos locais ricos em linfócitos T. As células dendríticas da pele receberam o nome de células de Langerhans. São consideradas células imunoestimuladoras, pois, além de apresentarem os antígenos às células T, elas são capazes de estimular células T que ainda não entraram em contato com nenhum antígeno (*naïve T cells*). Outras células apresentadoras de antígenos, como os macrófagos, por exemplo, aparentemente são incapazes de estimular células T *naïve*.

Células dendríticas imaturas são levadas pelo sangue para muitos órgãos não linfáticos, onde se alojam. Essas células dendríticas imaturas se caracterizam por sua grande capacidade de capturar e processar antígenos, porém têm pequena capacidade para estimular células T. A inflamação induz a maturação das células dendríticas que, então, migram pelo sangue ou pela linfa, indo para os órgãos linfáticos periféricos, onde se localizam nas áreas ricas em células T. Nesse estágio, elas perdem a capacidade de capturar antígenos, mas se tornam muito eficientes na capacidade de ativar células T. Graças à sua migração, as células dendríticas podem apresentar aos linfócitos T, situados mais profundamente no organismo, antígenos que foram capturados na superfície do corpo. A capacidade das células dendríticas de serem atraídas para os locais de inflamação ou de penetração de antígenos, e de migrarem para os órgãos linfáticos, é uma função importante dessas células. Por exemplo, antígenos que penetrem a pele, uma ocorrência frequente devido ao contato da pele com o meio externo, são captados por células de Langerhans e transportados, via vasos linfáticos, para o linfonodo satélite da região, onde se inicia uma resposta imune contra o antígeno. Em outros órgãos, células dendríticas podem captar antígenos e levá-los até o baço, pela circulação sanguínea.

Nos centros germinativos dos linfonodos, baço e outros órgãos linfáticos, existem as **células foliculares dendríticas**, que têm morfologia semelhante à das verdadeiras células dendríticas, mas são funcionalmente diferentes. As células foliculares dendríticas **não derivam da medula óssea** e não são capazes de incorporar antígenos por endocitose, não participando do processamento de antígenos. Assim, elas não funcionam como células apresentadoras de antígenos. Todavia, as células foliculares dendríticas são eficientes na captação do complexo antígeno-anticorpo e de fatores do complemento, retendo antígenos em sua superfície por longos períodos de tempo, onde os antígenos são reconhecidos por linfócitos B.

Complexos de histocompatibilidade

O sistema imunitário distingue as moléculas próprias do organismo das moléculas estranhas, pela presença do complexo **MHC** (***major histocompatibility complex***) na superfície das células próprias do organismo. O complexo **MHC** também é conhecido como HLA (***human leukocyte antigen***), porque foi descoberto nos leucócitos do sangue. De acordo com as moléculas que os constituem, distinguem-se duas classes de MHC: o **MHC I** é encontrado em todas as células, enquanto o **MHC II** é de distribuição mais restrita, sendo encontrado nas células apresentadoras de antígenos como os macrófagos, linfócitos B, células dendríticas e células de Langerhans da epiderme. As moléculas do MHC II constituem um sistema intracelular para colocar o complexo MHC II + peptídio na membrana das células apresentadoras de antígenos, onde eles são "inspecionados" por linfócitos T. Os MHC têm uma estrutura que é única para cada pessoa, e esse é o principal motivo pelo qual enxertos e transplantes de órgãos são rejeitados, exceto quando feitos entre gêmeos univitelinos (gêmeos idênticos), que têm constituição molecular e MHC idênticos.

As proteínas MHC I e MHC II, da mesma maneira que as outras proteínas integrais da membrana, são sintetizadas em polirribossomos e introduzidas nas cisternas do retí-

culo endoplasmático granuloso. Uma vez terminadas, as cadeias proteicas se projetam para o interior das cisternas do retículo; seus grupamentos carboxila ficam localizados na membrana do retículo, e as extremidades NH_2 provocam saliência dentro das cisternas (Figura 14.7). Em seguida, as moléculas das duas classes de MHC seguem vias diferentes, para alcançar a superfície celular. As proteínas MHC I não passam pelo sistema dos endossomos e lisossomos, mas as proteínas MHC II seguem essa via, onde vão se encontrar com os antígenos processados, com os quais formam complexos (Figura 14.7). As proteínas MHC I são colocadas em vesículas, separadas. Estas vesículas, com as proteínas MHC I, recebem polipeptídios processados nos proteossomos e, em seguida, integram-se com a membrana celular, expondo na superfície os antígenos processados e ligados ao MHC I (Figuras 14.7 e 14.8).

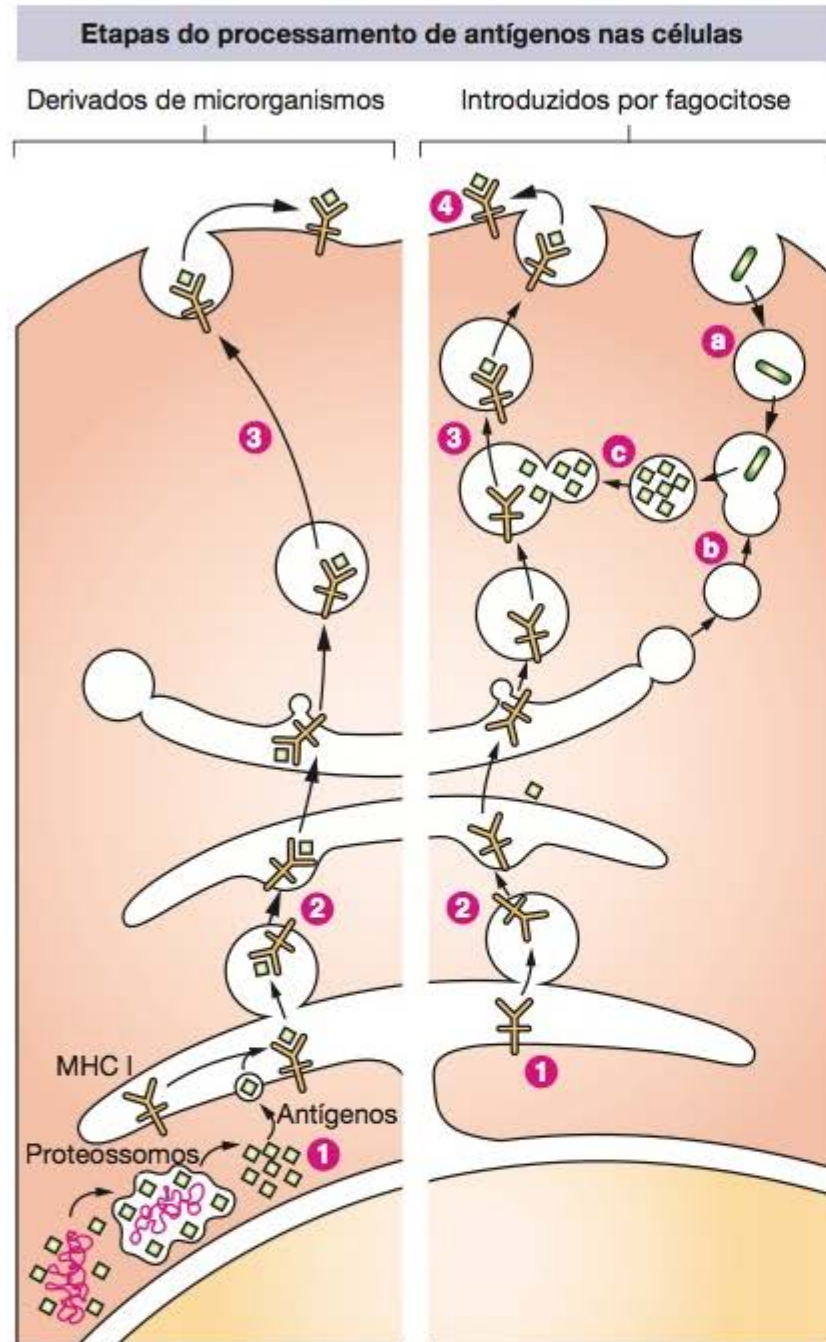



Figura 14.7 *À esquerda*, sequência dos eventos pelos quais passam os antígenos derivados de microrganismos que infectam as células (vírus, algumas bactérias e certos protozoários), mostrando o processamento desses antígenos, sua ligação com moléculas MHC I nas vesículas pós-complexo de Golgi e apresentação na superfície celular. (1) As proteínas derivadas dos parasitos que já estão dentro do citoplasma são digeridas nos proteossomos e transferidas para as cisternas do retículo endoplasmático granuloso, onde se combinam com moléculas MHC I. (2) O complexo de moléculas MHC I mais os fragmentos das proteínas antigênicas é transferido para o complexo de Golgi. (3) Vesículas que brotam do complexo de Golgi levam o complexo para a superfície da célula, onde ele é apresentado aos linfócitos. *À direita*, etapas do processamento de antígenos introduzidos na célula por fagocitose, que são processados no sistema endossomos-lisossomos. Por esta via, os antígenos formam complexos com moléculas MHC II. (1) No retículo endoplasmático granuloso ocorre a síntese de moléculas MHC II. (2) Essas moléculas são transferidas para o complexo de Golgi, onde são empacotadas em vesículas. (3) As vesículas se fundem com lisossomos e os antígenos processados se ligam às moléculas MHC II. (4) O complexo MHC II mais antígeno é exposto na superfície celular, onde pode reagir com linfócitos T, ativando-os. (a) Endocitose de microrganismos produz fagossomos. (b) Enzimas transferidas do complexo de Golgi para os lisossomos passam para o fagossomo, onde digerem parcialmente os antígenos. (c) Os fragmentos do antígeno passam para vesículas originadas no complexo de Golgi.

▸ Transplante de órgãos

Os enxertos de tecidos e transplantes de órgãos podem ser: **autólogos**, quando o tecido ou órgão é transplantado para o mesmo indivíduo; **isólogos**, quando o transplante provém de um gêmeo idêntico; **homólogos**, quando realizados entre indivíduos diferentes, porém da mesma espécie; e **heterólogos**, quando realizados entre espécies diferentes.

Os transplantes autólogos e isólogos são bem-sucedidos, desde que se estabeleça uma circulação sanguínea eficiente. Nesses casos não há rejeição, pois as células transplantadas são geneticamente semelhantes às do receptor e apresentam os mesmos MHC em suas superfícies. O organismo reconhece as células transferidas como sendo iguais às suas (mesmos MHC) e, portanto, não desenvolve uma resposta imunitária.

Os transplantes homólogos e heterólogos, por sua vez, contêm células cujas membranas contêm MHC I que é estranho ao hospedeiro, sendo reconhecidas e tratadas como tais. A rejeição dos transplantes deve-se principalmente à atividade dos linfócitos NK (*natural killer*) e citotóxicos, que penetram o transplante e destroem suas células.

▪ Citocinas na resposta imunitária

A alta complexidade da resposta imune é controlada por diversas moléculas, principalmente as **citocinas**, um grupo

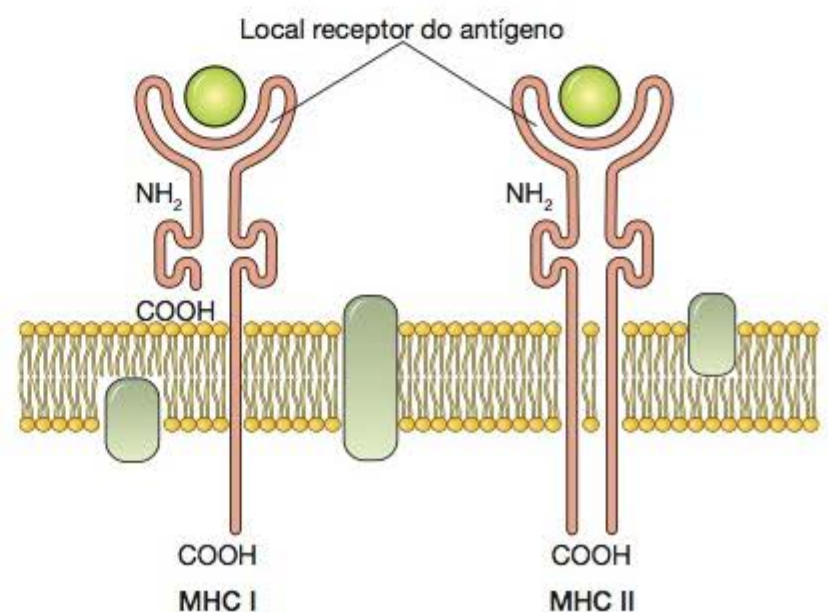



Figura 14.8 Representação esquemática dos dois tipos de moléculas MHC. A molécula MHC I tem apenas um segmento intramembranoso.

de peptídios ou glicoproteínas de baixo peso molecular (entre 8 e 80 kDa). As citocinas influenciam tanto a resposta humoral como a resposta celular (Figura 14.9). Além disso, elas agem também sobre as células de outros sistemas que contenham receptores apropriados, participando da resposta inflamatória, da cicatrização das feridas, da hemocitopoese e de outros processos biológicos. A maioria das citocinas é produzida pelas células do sistema imunitário, como macrófagos e leucócitos, porém muitas são sintetizadas por outras células, como as células endoteliais e os fibroblastos. As citocinas que funcionam como mediadoras entre leucócitos são chamadas **interleucinas** (**IL**). As que são produzidas pelos linfócitos são conhecidas como **linfocinas**, e as sintetizadas pelos monócitos e macrófagos são as **monocinas**. **Quimiotaxinas** são as citocinas que atraem leucócitos para as regiões de inflamação.

As **interferonas** são citocinas glicoproteicas produzidas por qualquer célula que seja invadida por vírus. As interferonas agem sobre receptores na superfície dos macrófagos, fibroblastos e linfócitos, induzindo essas células a produzirem moléculas que inibem a multiplicação dos vírus.

As citocinas podem atuar em: células que as produziram (secreção autócrina); células localizadas a curta distância (secreção parácrina); ou células distantes (secreção endócrina) (Figura 14.9).

As citocinas chamadas **fatores de necrose tumoral** (Figura 14.10) exercem múltiplas atividades locais e gerais. Esses fatores estimulam a expressão de moléculas de aderência entre as células, a secreção de outras citocinas pelos macrófagos e a apoptose das células-alvo. Além disso, têm efeitos sistêmicos, como o aparecimento de febre.

Doenças autoimunes

A autoimunidade é uma resposta imune contra autoantígenos. Ocorre uma falha na capacidade do sistema imunitário para distinguir entre as moléculas do organismo (*self antigens*) e as moléculas estranhas (*non-self antigens*). Participam das doenças autoimunes linfócitos T e B, embora os distúrbios celulares que causam essas doenças não estejam ainda bem esclarecidos. Algumas dessas doenças são específicas de certos órgãos e outras são sistêmicas (generalizadas). São exemplos: o diabetes melito insulinodependente, em razão da existência de anticorpos contra as células β das ilhotas de Langerhans, que sintetizam insulina (ver Capítulo 20); e a miastenia (anticorpos contra os receptores de acetilcolina das fibras musculares esqueléticas [ver Capítulo 10]). Em certos casos, como no hipertireoidismo de Graves (ver Capítulo 20), os anticorpos, ao se ligarem aos receptores, ativam o órgão.

Figura 14.9 Dois exemplos das funções das citocinas (autócrina e parácrina). As citocinas também atuam a distância (ação endócrina). TL, linfócito T; NK, célula *natural killer*.

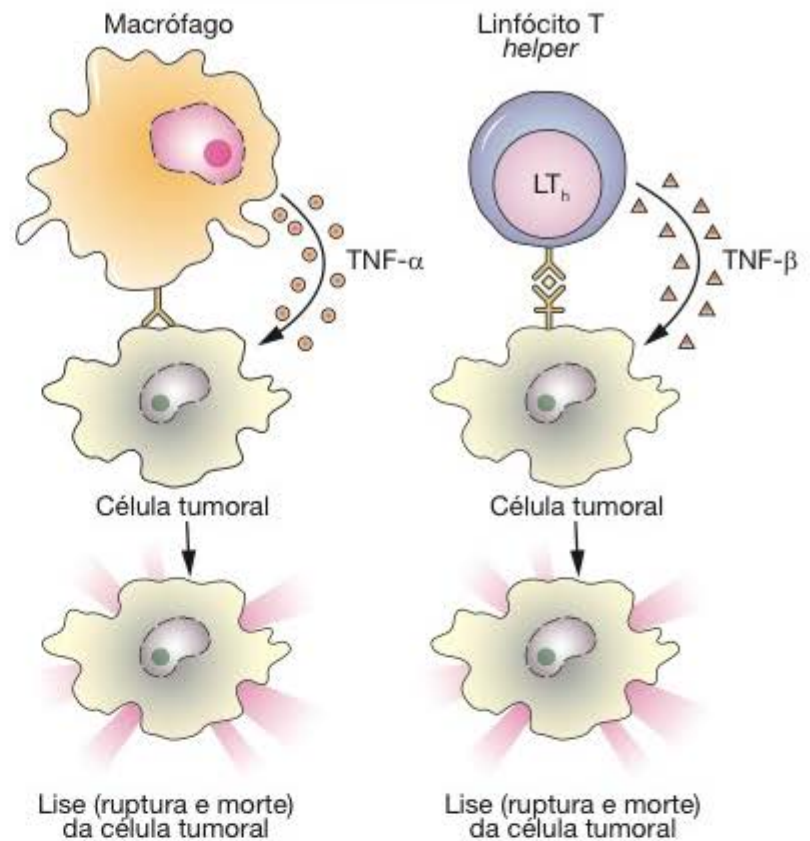



Figura 14.10 Funções de duas citocinas, fatores de necrose tumoral (TNF) produzidos pelos macrófagos e pelos linfócitos T *helper*.

Para saber mais

Sistema do complemento

O complemento é constituído por aproximadamente 20 proteínas produzidas principalmente no fígado, cada uma designada pela letra C seguida de um número. Esse nome se deve ao fato de que o sistema "complementa" alguns processos imunitários (Figura 14.11).

O sistema do complemento pode ser ativado por dois mecanismos que modificam a estrutura de um componente inicial, desencadeando um processo que se propaga aos outros componentes do sistema (Figura 14.12).

A ativação do complemento faz com que sejam adicionadas à superfície da bactéria invasora moléculas para as quais os macrófagos têm receptores, o que facilita a fagocitose (Figura 14.12). O complemento também produz um complexo que lesiona a membrana das bactérias (Figura 14.12).

Ligação dos anticorpos ao complemento e aos antígenos, para proteger o organismo

Lise da bactéria

Vírus Bactéria Toxina

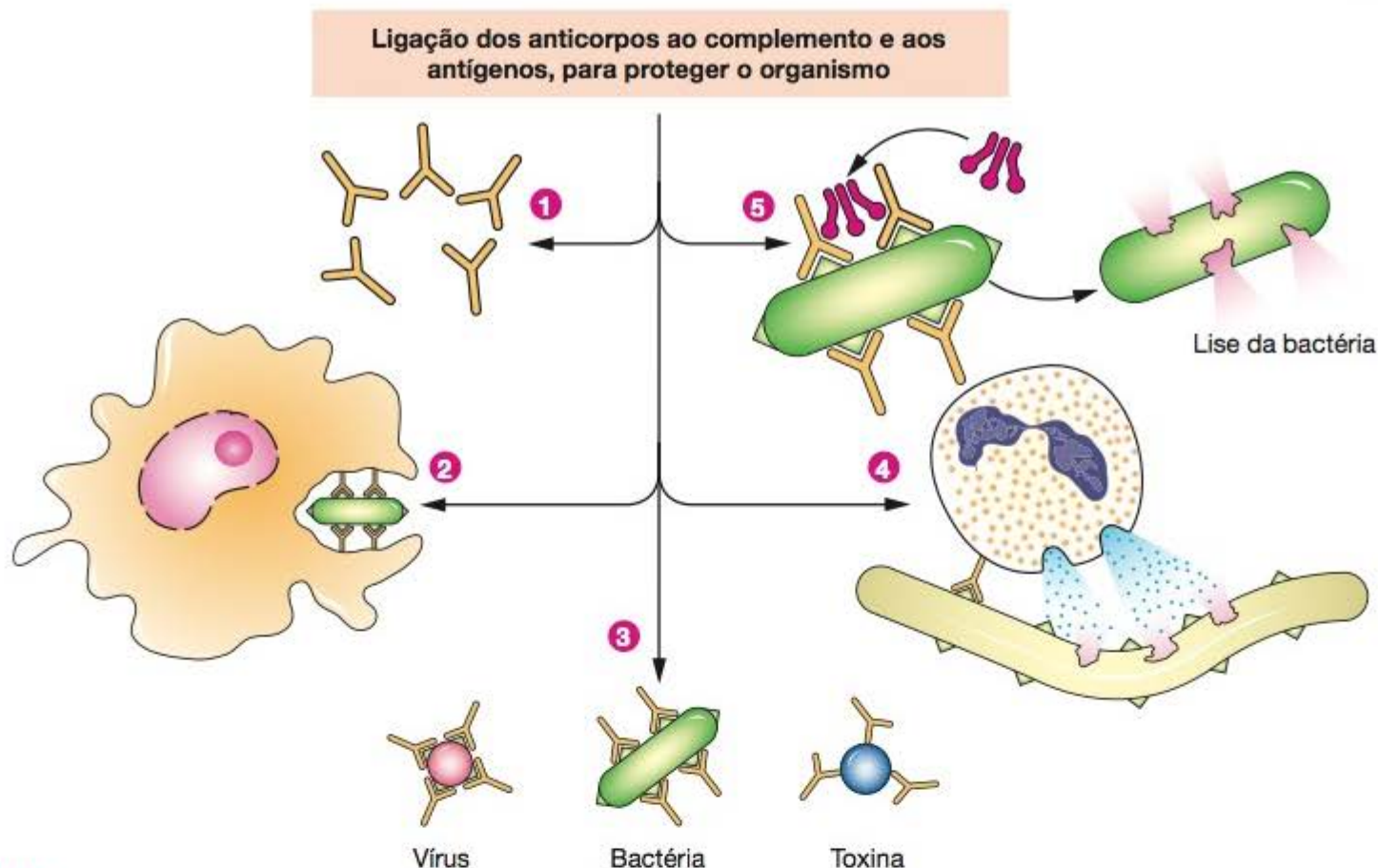



Figura 14.11 Alguns dos mecanismos de inativação de antígenos, para proteger o organismo: (**1**) na aglutinação, os anticorpos se prendem aos antígenos, formando agregados e assim reduzindo a quantidade de antígenos livres; (**2**) opsonização, quando a ligação de anticorpos aos microrganismos facilita a fagocitose; (**3**) neutralização, que consiste na ligação de anticorpos aos microrganismos, bloqueando sua adesão às células (um evento necessário para a penetração do microrganismo nas células), e na inativação de toxinas; (**4**) citotoxicidade mediada por células, que consiste na ligação de anticorpos com antígenos da superfície de parasitos multicelulares e na ativação de células do sistema imunitário (macrófagos e eosinófilos), induzindo estas células a secretarem moléculas que atacam a superfície do parasito (geralmente um verme); (**5**) ativação do complemento, pela ligação de anticorpos à proteína inicial do sistema do complemento, iniciando a cascata de ativação desse sistema, o que causa a lise (ruptura da membrana) da célula. No exemplo, uma bactéria.

▸ Timo

O timo é um órgão linfoepitelial situado no mediastino, atrás do esterno e na altura dos grandes vasos do coração. Contém dois **lobos**, envoltos por uma cápsula de tecido conjuntivo denso. A cápsula origina septos, que dividem o parênquima em **lóbulos** (Figura 14.13) contínuos uns com os outros.

Ao contrário dos outros órgãos linfáticos, o timo não apresenta nódulos. Cada lóbulo é formado de uma parte periférica, denominada **zona cortical**, que envolve a parte central, mais clara, a **zona medular** (Figura 14.13). A zona cortical cora-se mais fortemente pela hematoxilina, por ter maior concentração de linfócitos (Figuras 14.13 e 14.14). Na medula encontram-se os **corpúsculos de Hassall** (Figura 14.17).

Enquanto os outros órgãos linfoides são de origem exclusivamente mesodérmica, o timo tem origem embriológica dupla. Seus linfócitos formam-se a partir de células mesenquimatosas, que invadem um esboço epitelial derivado do endoderma da terceira e da quarta bolsa faríngea.

A cortical e a medular têm os mesmos tipos celulares, porém em proporções diferentes. As células mais abundantes no timo são os linfócitos T, em diversos estágios de maturação, e as **células reticulares epiteliais** (Figuras 14.15 a 14.17). Além dos linfócitos T e das células reticulares epiteliais, o timo contém macrófagos, principalmente na cortical.

As células reticulares epiteliais, ao contrário das mesenquimatosas, não produzem fibras reticulares, de modo que o retículo existente no timo e em cujas malhas os linfócitos T proliferam e se diferenciam é formado exclusivamente por prolongamentos celulares unidos por desmossomos (Figura 14.15).

As células reticulares epiteliais têm núcleos grandes, cromatina fina e citoplasma com numerosos prolongamentos que se ligam aos das células adjacentes, por desmossomos (Figura 14.15). Podem apresentar grânulos semelhantes aos de secreção e feixes de filamentos intermediários constituídos de queratina (tonofibrilas), o que evidencia a origem epitelial dessas células (Figura 14.15). Diversos estudos mostraram diferenças entre as células reticulares epiteliais do timo, mas não existe unanimidade quanto ao número de tipos, e alguns autores sugerem que os 4 a 6 tipos descritos possam ser variantes funcionais de um número mais reduzido.

As células reticulares epiteliais formam uma camada por dentro do tecido conjuntivo da cápsula e septos; formam o retículo da cortical e da medular, onde se multiplicam e diferenciam os linfócitos T; formam uma camada em torno dos vasos sanguíneos do parênquima tímico; e constituem os corpúsculos de Hassall, já mencionados, que são encontrados exclusivamente na medular do timo.

Os linfócitos se multiplicam intensamente na zona cortical, onde se acumulam por algum tempo. Esses linfócitos, em sua maioria, morrem por apoptose e são rapidamente fagocitados pelos macrófagos, porém muitos migram para a medular e entram na corrente sanguínea, atravessando a parede das vênulas. Esses linfócitos T são transportados

O sistema do complemento

Via clássica

Via alternativa

Bactéria

Ativação do complemento

1 Modulação da inflamação

Opsonização 3

Fagocitose

Inflamação

Lise (destruição) da bactéria 4

2 Quimiotaxia

Capilar

Complemento que danifica a membrana

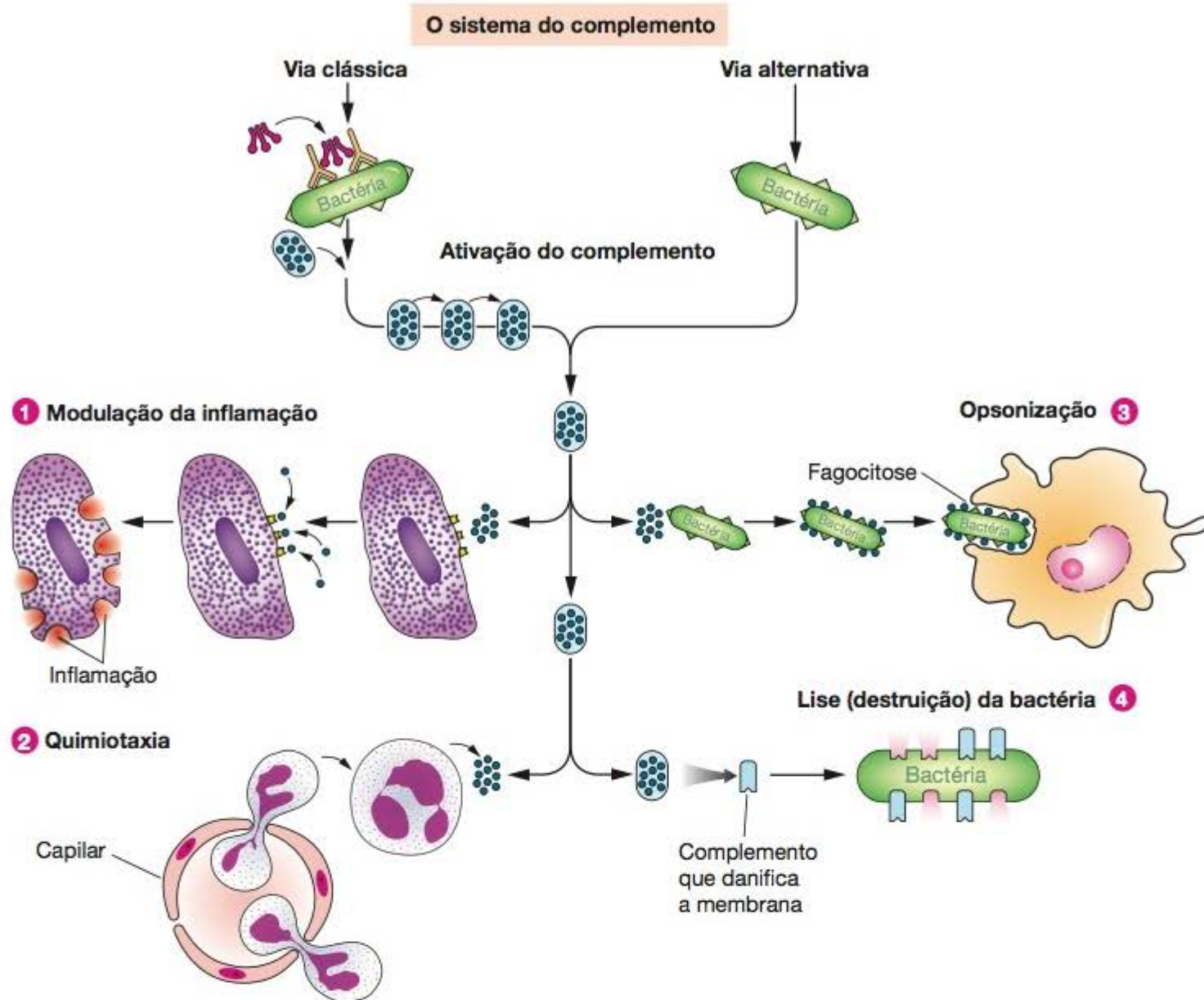



Figura 14.12 As duas vias de ativação do complemento. Na via alternativa, os microrganismos agem diretamente sobre o componente C3, iniciando a cascata. A ativação de C3 promove a eliminação dos grânulos dos mastócitos, liberando vários compostos que modulam a inflamação. Pela atividade de C3, a bactéria sofre opsonização, tornando-se mais fácil de ser fagocitada pelos macrófagos. A ativação de C5 promove a atração de neutrófilos (leucócitos muito ativos na fagocitose de bactérias), pelo processo denominado quimiotaxia. A ativação dos componentes C6-C9 causa a ruptura (lise) das bactérias. A via alternativa é inata, pois ela é desencadeada pela simples presença de um microrganismo, sem participação de anticorpos. A via clássica de ativação do complemento é adaptativa, porque depende da ligação do microrganismo com um anticorpo. Da ativação de C3 em diante, as duas vias seguem o mesmo caminho. A ativação do complemento resulta em vários processos que matam bactérias e influem na inflamação. Os processos principais são: (1) modulação da inflamação, pela secreção dos mastócitos; (2) atração dos neutrófilos (quimiotaxia) para o local da inflamação; (3) opsonização das bactérias; (4) ataque à membrana da bactéria (lise).

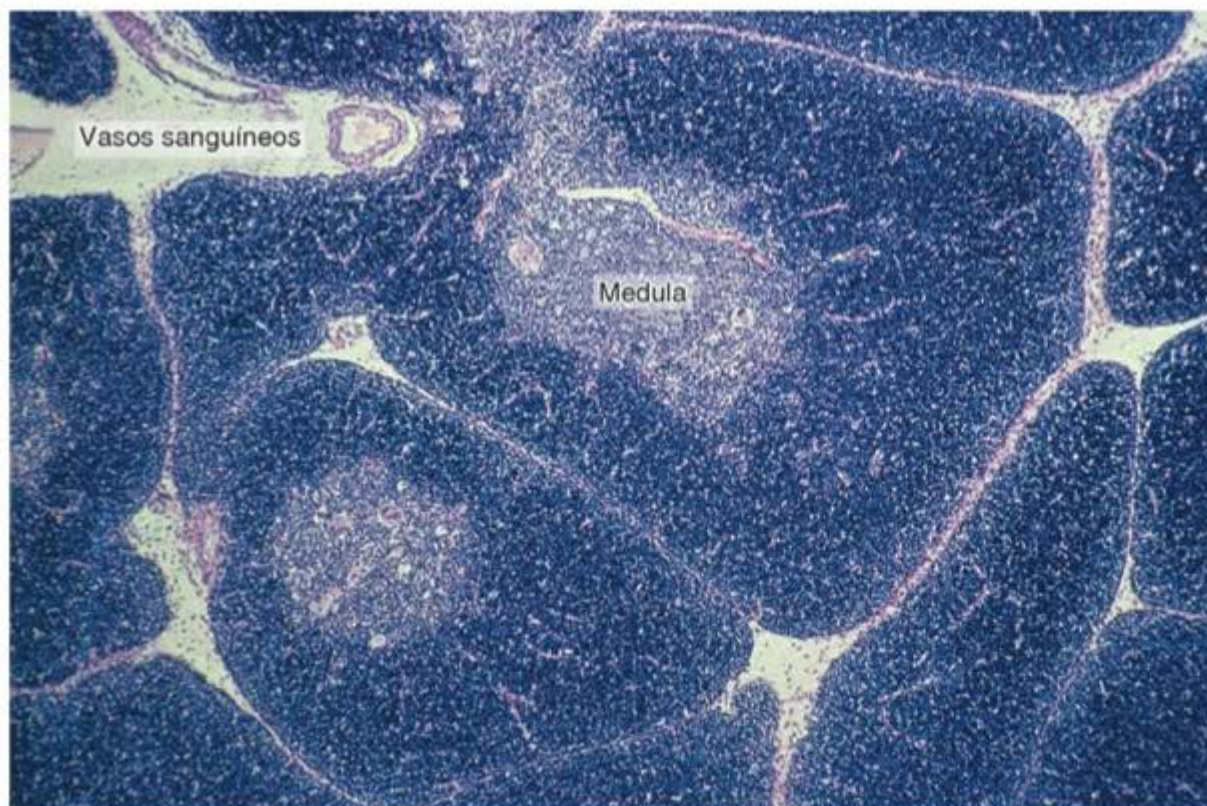



Figura 14.13 Fotomicrografia de um corte de timo, que mostra os lóbulos. Em dois lóbulos podem ser vistas a zona medular, clara, e a zona cortical, escura. No *canto superior esquerdo* aparecem cortes de vaso sanguíneo e de tecido conjuntivo. (Coloração pela pararrosanilina e azul de toluidina. Pequeno aumento.)

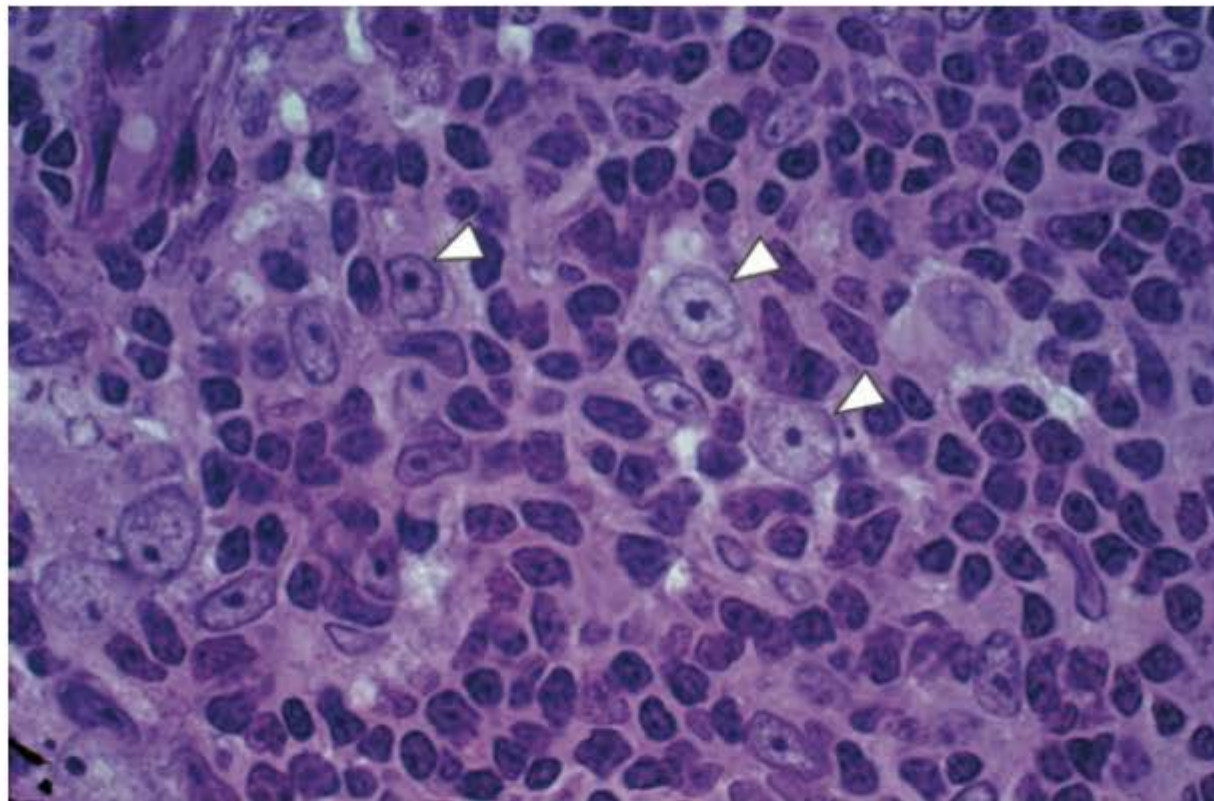



Figura 14.14 Zona cortical do timo. As células reticulares epiteliais podem ser identificadas por seus núcleos claros (*pontas de seta*). Os corpúsculos intranucleares esféricos e bem corados são os nucléolos. Há nítida predominância de linfócitos, com seus núcleos corados em escuro. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

pelo sangue para outros órgãos linfáticos, onde se estabelecem em locais específicos.

Os corpúsculos de Hassall (Figura 14.17) têm diâmetro de 30 a 150 μm e são formados por células reticulares epiteliais, organizadas em camadas concêntricas unidas por numerosos desmossomos. Algumas dessas células, principalmente as mais centrais, podem degenerar e morrer, deixando restos celulares que se podem calcificar.

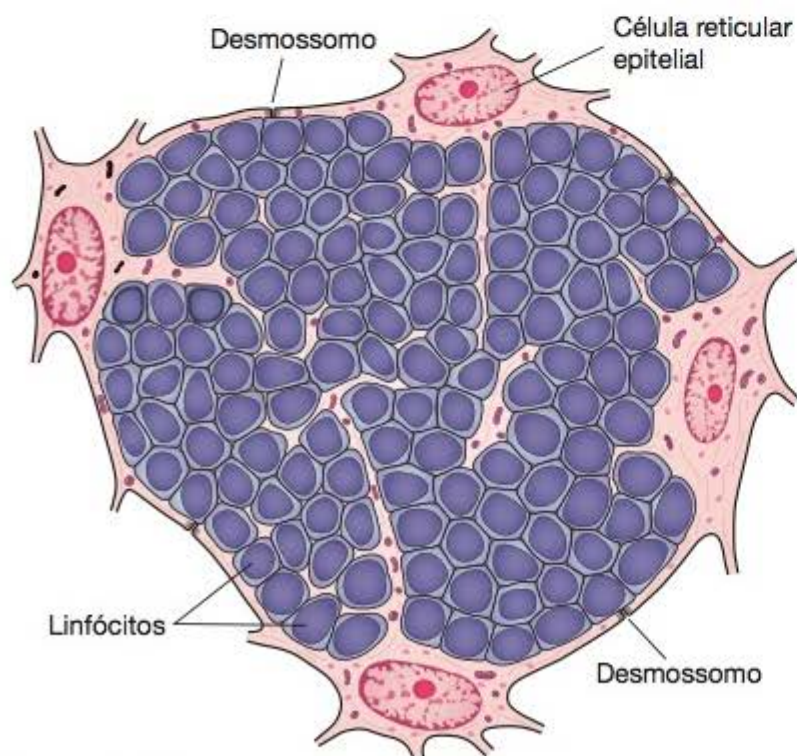



Figura 14.15 Desenho da cortical do timo, com base em micrografias eletrônicas, que mostra as relações entre as células reticulares epiteliais e os linfócitos. Os longos prolongamentos das células reticulares epiteliais se prendem por desmossomos e se estendem entre os linfócitos.

Vascularização e barreira hematotímica

As artérias penetram o timo pela cápsula, ramificam-se e aprofundam-se no órgão (Figura 14.18), seguindo os septos conjuntivos, onde originam arteríolas que penetram o parênquima, seguindo os limites entre a cortical e a medular. Essas arteríolas formam capilares que entram na cortical, ramificam-se e anastomosam-se; depois descrevem um arco, dirigindo-se para a medular, onde desembocam em vênulas. A medular recebe outros capilares diretamente das arteríolas do limite corticomedular.

Os capilares do timo contêm endotélio sem poros e lâmina basal muito espessa. Células reticulares epiteliais envolvem externamente os capilares, contribuindo para a formação da **barreira hematotímica**, cujos outros componentes são os seguintes: o pericito dos capilares, a lâmina basal do endotélio, a lâmina basal das células reticulares e as células endoteliais não fenestradas da parede capilar. A barreira hematotímica, que só existe na zona cortical, dificulta que os antígenos contidos no sangue penetrem a camada cortical (onde se estão originando linfócitos T).

As vênulas da medular confluem para formar veias que penetram os septos conjuntivos e saem do timo pela cápsula do órgão. Não existe barreira hematotímica na medular.

O timo não contém vasos linfáticos aferentes e não constitui um filtro para a linfa, como ocorre nos linfonodos. Os poucos vasos linfáticos encontrados no timo são todos eferentes e localizam-se nas paredes dos vasos sanguíneos e no tecido conjuntivo dos septos e da cápsula do órgão.

Histofisiologia

Em relação ao peso corporal, o timo alcança seu desenvolvimento máximo no feto a termo e no recém-nascido e cresce até a puberdade, quando se inicia sua involução. No

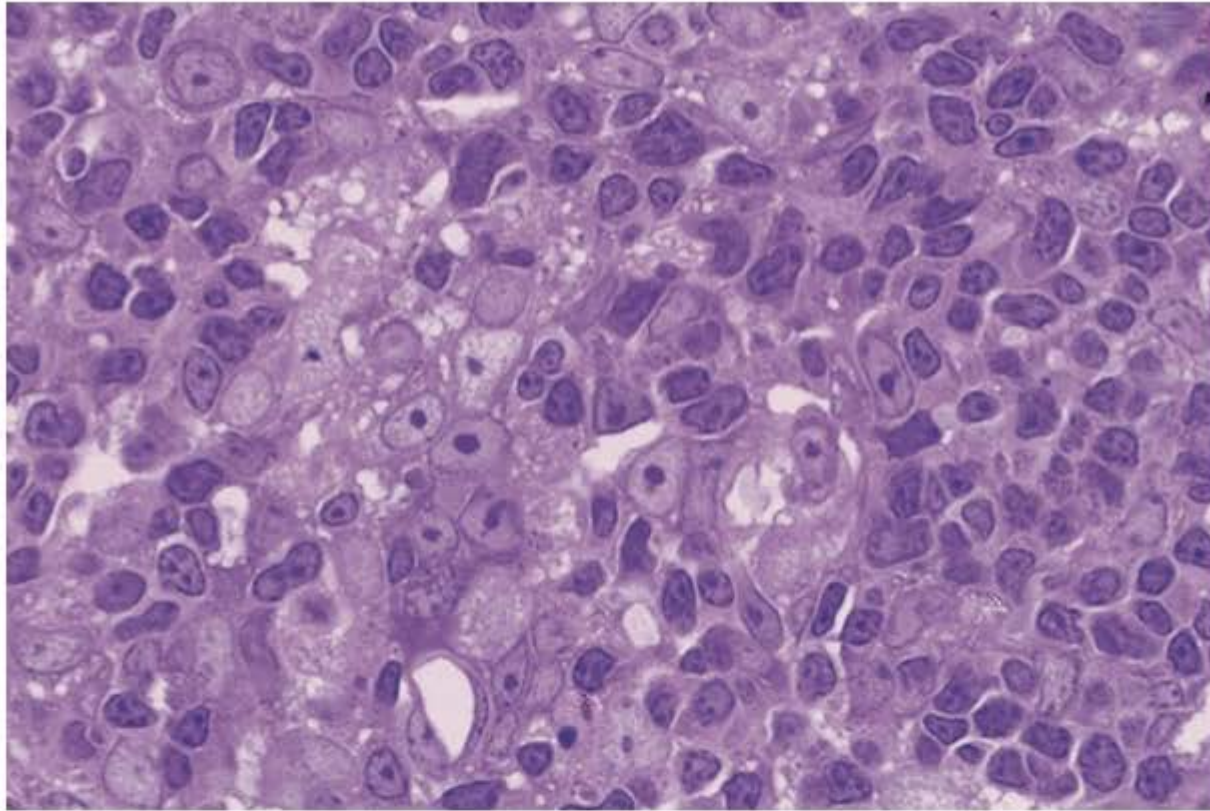



Figura 14.16 Fotomicrografia da zona medular do timo. A coloração mais clara da medular se deve principalmente ao grande número de células reticulares epiteliais, com seus núcleos grandes e mal corados. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

recém-nascido pesa de 12 a 15 g, chega a pesar 30 a 40 g na puberdade, e nas pessoas com idade em torno dos 60 anos pesa apenas 10 a 15 g.

A involução relacionada com a idade começa pela zona cortical, que, pouco a pouco, torna-se mais delgada. As células reticulares epiteliais e os corpúsculos de Hassall são mais resistentes à involução do que os linfócitos. O timo involui, mas não desaparece totalmente. Mesmo em idade muito avançada ele é representado por células reticulares, corpúsculos de Hassall, alguns linfócitos e grande quantidade de tecido conjuntivo e adiposo (Figura 14.19).

Células-tronco migram continuamente da medula óssea, carregadas pelo sangue, e se alojam no timo, onde proliferam e se diferenciam em linfócitos T. O timo é um local de formação e de seleção de linfócitos T. Durante esse processo, os linfócitos proliferam ativamente, passando por diversos ciclos mitóticos. No entanto, mais de 95% dos linfócitos formados são eliminados por apoptose. São eliminados os linfócitos que não reagem a antígenos e os que reagem a antígenos do próprio organismo (autoantígenos). Quando persistem linfócitos T que reagem com autoantígenos, eles causam **doenças autoimunes**.

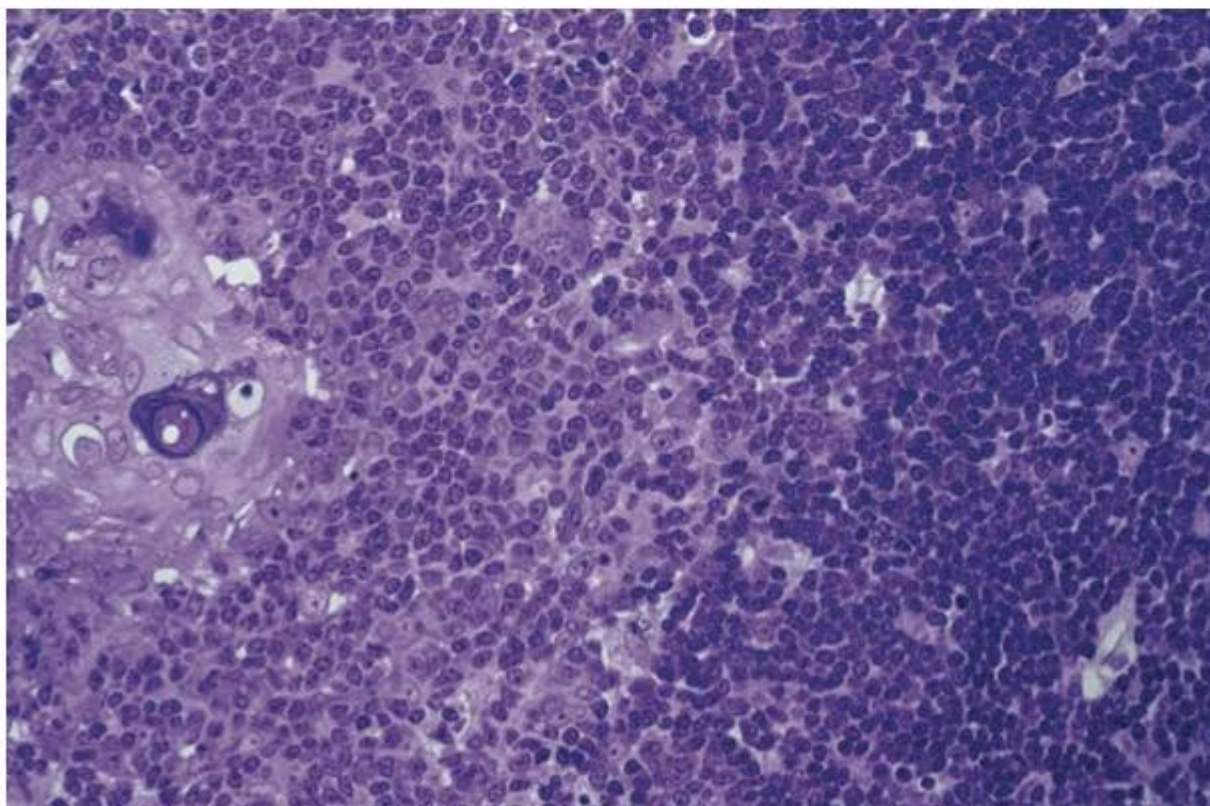



Figura 14.17 Esta fotomicrografia do timo mostra uma parte da cortical, identificável por sua coloração mais escura (*direita*), e uma porção da medular, identificável por sua coloração mais clara e pela existência de um corpúsculo de Hassall (*esquerda*). (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento médio.)

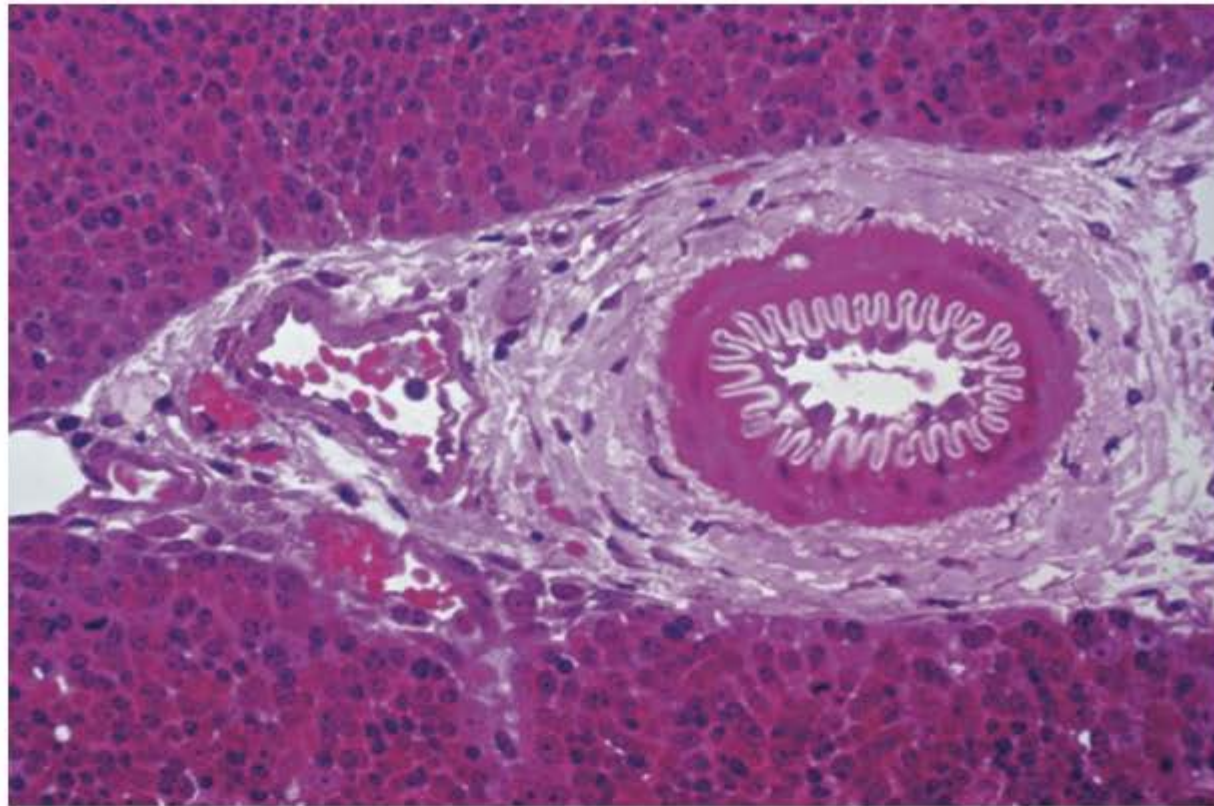



Figura 14.18 Cortical do timo. A fotomicrografia mostra tecido conjuntivo, que é uma extensão da cápsula do órgão. No conjuntivo são visíveis uma artéria e uma veia. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

Após atravessarem a parede das vênulas pós-capilares e saírem do timo, pelo sangue, os linfócitos T se estabelecem em determinadas áreas de outros órgãos linfoides, denominados secundários ou periféricos. Essas áreas são, portanto, **timodependentes** (ricas em linfócitos T) e estão representadas principalmente pela zona paracortical dos linfonodos, pelas bainhas periarteriais da polpa branca do baço e pelo tecido linfoide frouxo situado entre os nódulos linfáticos das placas de Peyer e das tonsilas. O restante do tecido linfoide contém linfócitos B e é **timoindependente**.

Os linfócitos T constituem um *pool*, que compreende os linfócitos do timo, a maioria dos linfócitos do sangue e da linfa e os que fazem parte das áreas timodependentes.

O timo, provavelmente por suas células reticulares epiteliais, produz vários fatores de crescimento proteicos que estimulam a proliferação e a diferenciação de linfócitos T, atuando localmente por secreção parácrina (ver Capítulo 4). Dentre esses fatores estão a timosina alfa, timopoetina, timulina e o fator tímico humoral.

O timo está sujeito à influência de vários hormônios. A injeção de certos corticosteroides da glândula adrenal

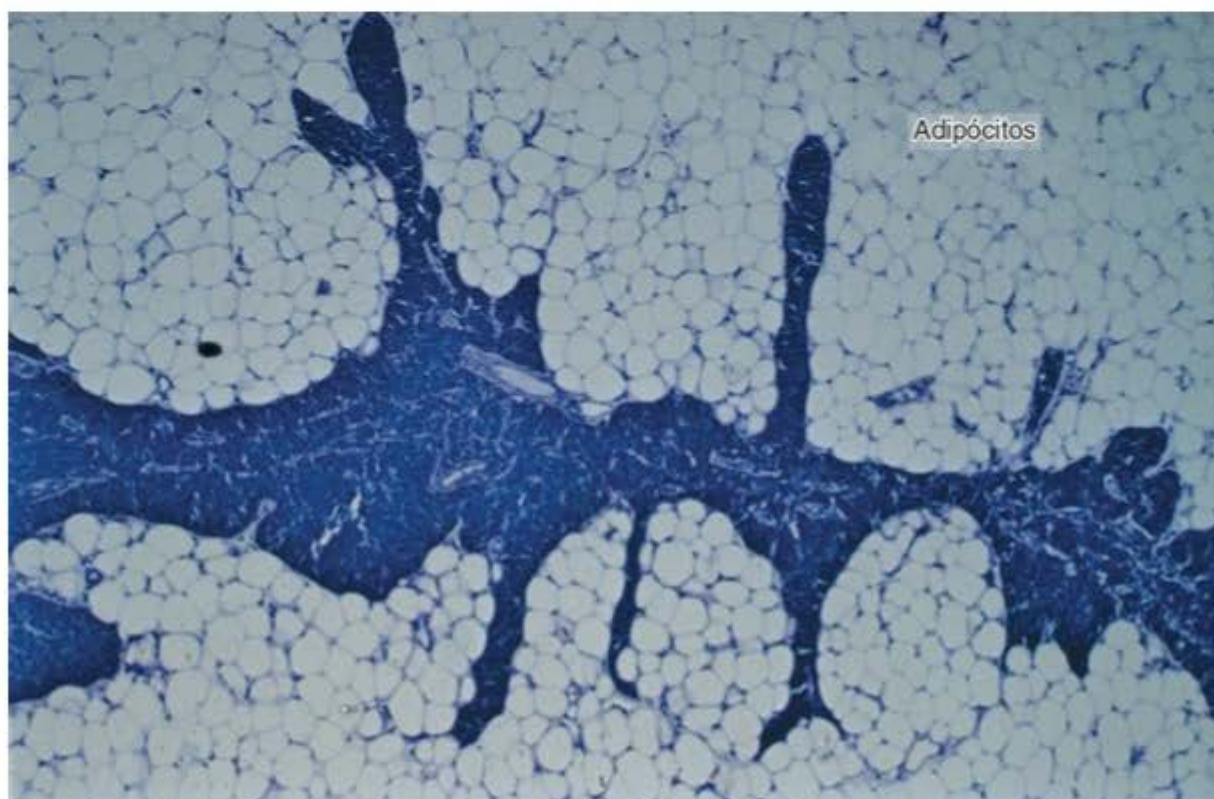



Figura 14.19 Corte do timo de uma pessoa idosa. O parênquima foi quase inteiramente substituído por tecido adiposo. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Pequeno aumento.)

causa redução das mitoses, queda no número de linfócitos e, em consequência, atrofia acentuada da zona cortical do timo. O **hormônio adrenocorticotrófico** (ACTH), da parte anterior da hipófise, tem efeito semelhante, pois estimula a secreção dos esteroides da adrenal. Os hormônios sexuais também aceleram a involução do timo, e a castração (experimentos em animais) tem efeito oposto.

▸ Linfonodos

Os **linfonodos** ou **gânglios linfáticos** são órgãos encapsulados constituídos por tecido linfoide e que aparecem espalhados pelo corpo, sempre no trajeto de vasos linfáticos (Figura 14.1). São encontrados na axila, virilha, ao longo dos grandes vasos do pescoço e, em grande quantidade, no tórax e no abdome, especialmente no mesentério. Os linfonodos em geral têm a forma de rim e apresentam um lado convexo e o outro com reentrância, o **hilo**, pelo qual penetram as artérias nutridoras e saem as veias (Figura 14.20). O tamanho dos linfonodos é muito variável; os menores têm 1 mm de comprimento, e os maiores chegam a 1 a 2 cm. Como acontece no tecido linfático em geral, o parênquima do órgão é sustentado por um arcabouço de células reticulares e fibras reticulares, sintetizadas por essas células.

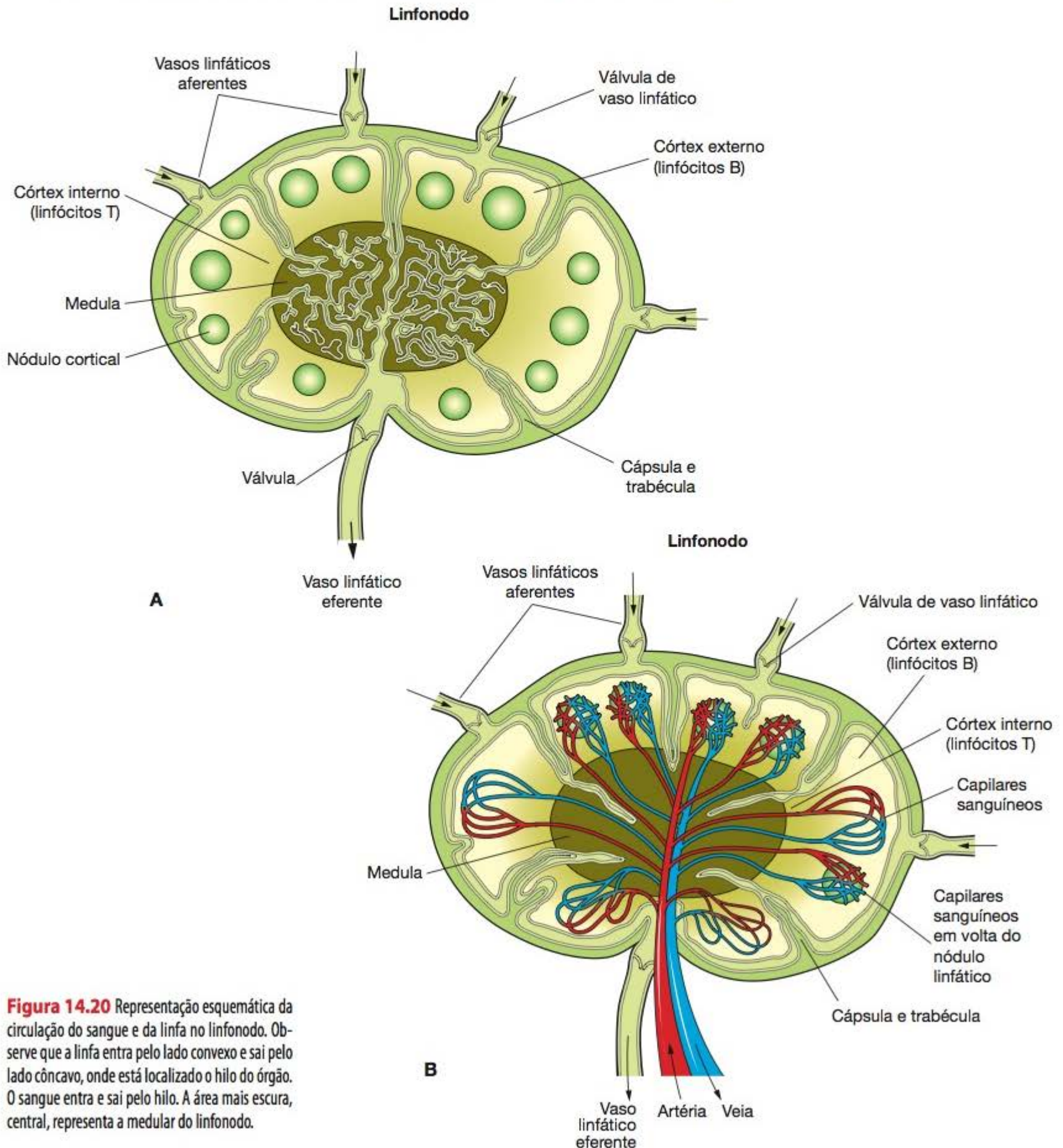



Figura 14.20 Representação esquemática da circulação do sangue e da linfa no linfonodo. Observe que a linfa entra pelo lado convexo e sai pelo lado côncavo, onde está localizado o hilo do órgão. O sangue entra e sai pelo hilo. A área mais escura, central, representa a medular do linfonodo.

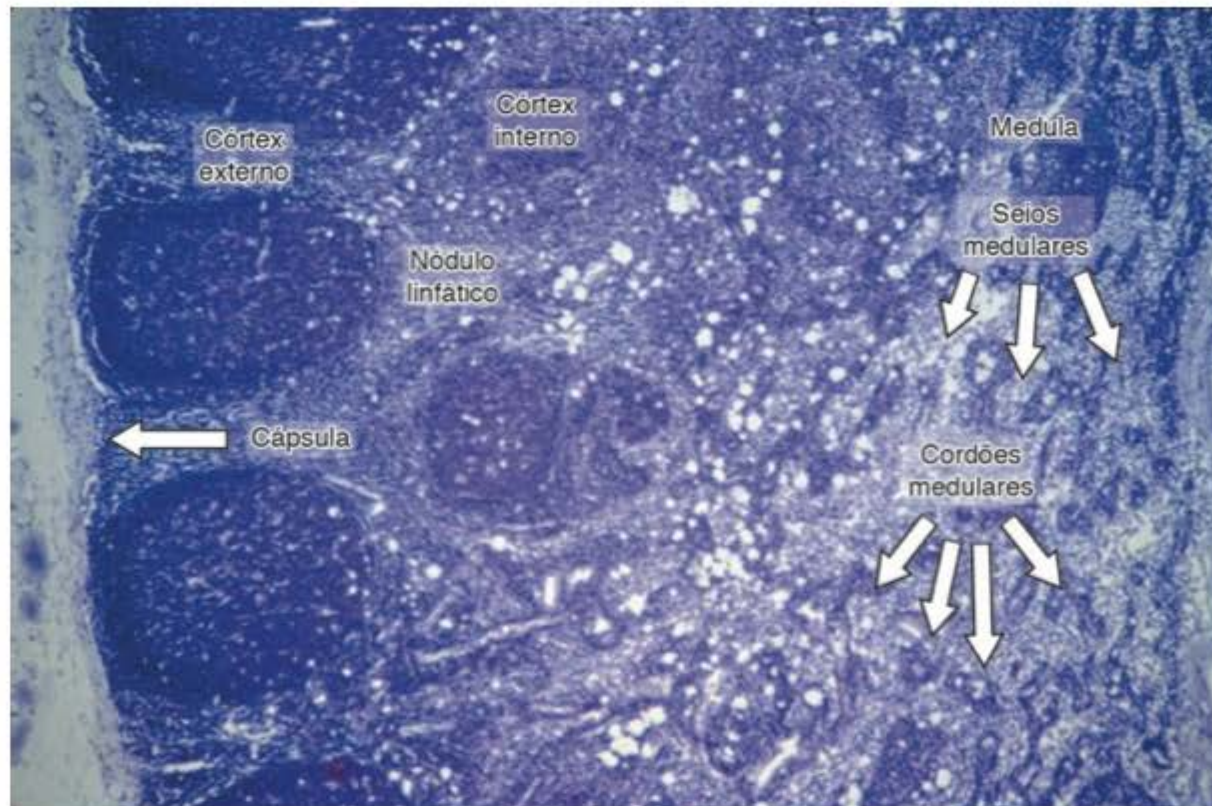



Figura 14.21 Corte de linfonodo que mostra a estrutura do córtex, com seus nódulos linfáticos, e a estrutura da medula, onde podem ser vistos os cordões e os seios medulares. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Pequeno aumento.)

A circulação da linfa nos linfonodos é unidirecional. Ela atravessa os linfonodos, penetrando pelos vasos linfáticos que desembocam na borda convexa do órgão (**vasos aferentes**) e saindo pelos linfáticos do hilo (**vasos eferentes**).

A cápsula de tecido conjuntivo denso que envolve os linfonodos envia trabéculas para o seu interior, dividindo o parênquima em compartimentos incompletos.

O parênquima do linfonodo apresenta a **região cortical**, que se localiza abaixo da cápsula (Figura 14.21), ausente apenas no hilo, e a **região medular**, que ocupa o centro do órgão e o seu hilo. Entre essas duas regiões encontra-se a **cortical profunda** ou **região paracortical**.

A **região cortical superficial** é constituída por tecido linfoide frouxo, que forma os **seios subcapsulares** (Figura 14.22) e **peritrabeculares**, e por **nódulos** ou **folículos linfáticos** (condensações esféricas de linfócitos). Os nódulos linfáticos (Figura 14.23) podem apresentar áreas centrais claras, os **centros germinativos** (Figura 14.24). As células predominantes na cortical superficial são os linfócitos B, ocorrendo também alguns plasmócitos, macrófagos, células reticulares e células foliculares dendríticas. As células foliculares dendríticas não são células apresentadoras de antígenos (não processam antígenos), como já foi explicado neste capítulo, mas retêm antígenos em sua superfície, onde

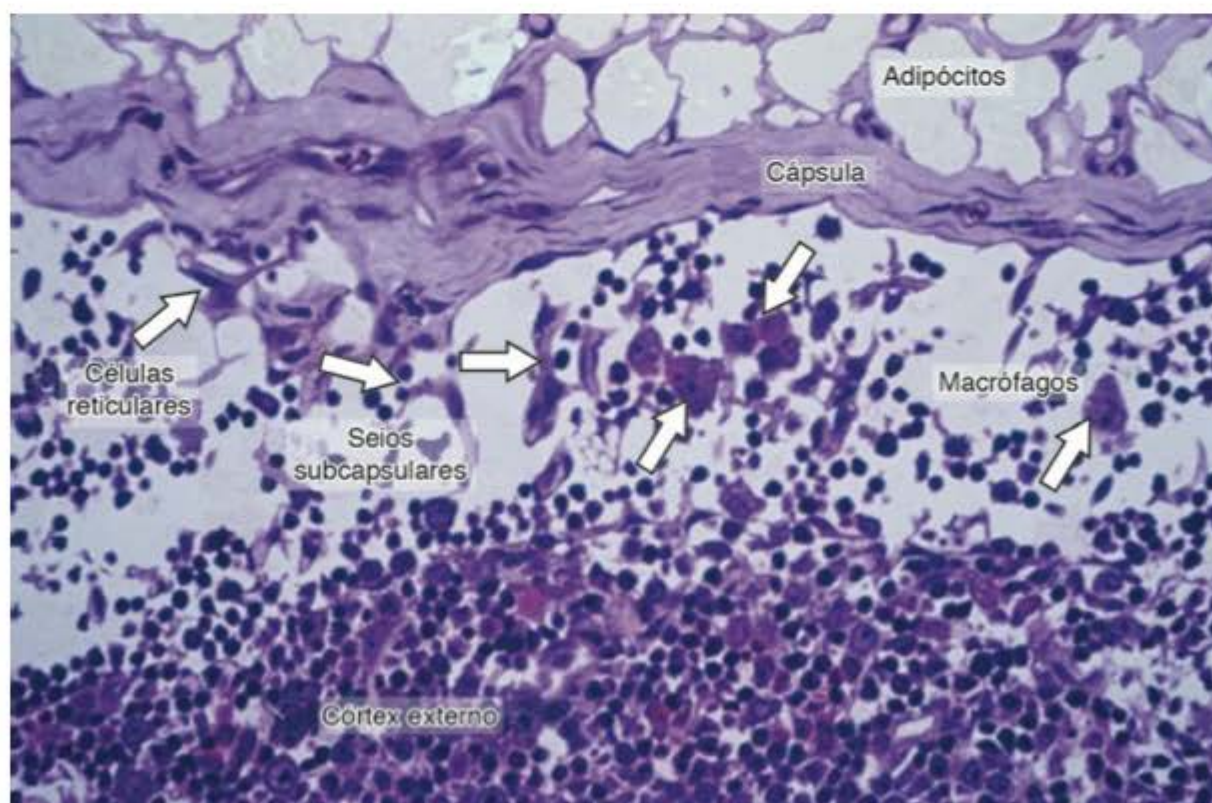



Figura 14.22 Linfonodo. A fotomicrografia mostra a cápsula de tecido conjuntivo denso, os seios subcapsulares e uma pequena parte da parte mais externa da cortical. Por fora da cápsula existe pequena quantidade de tecido adiposo. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

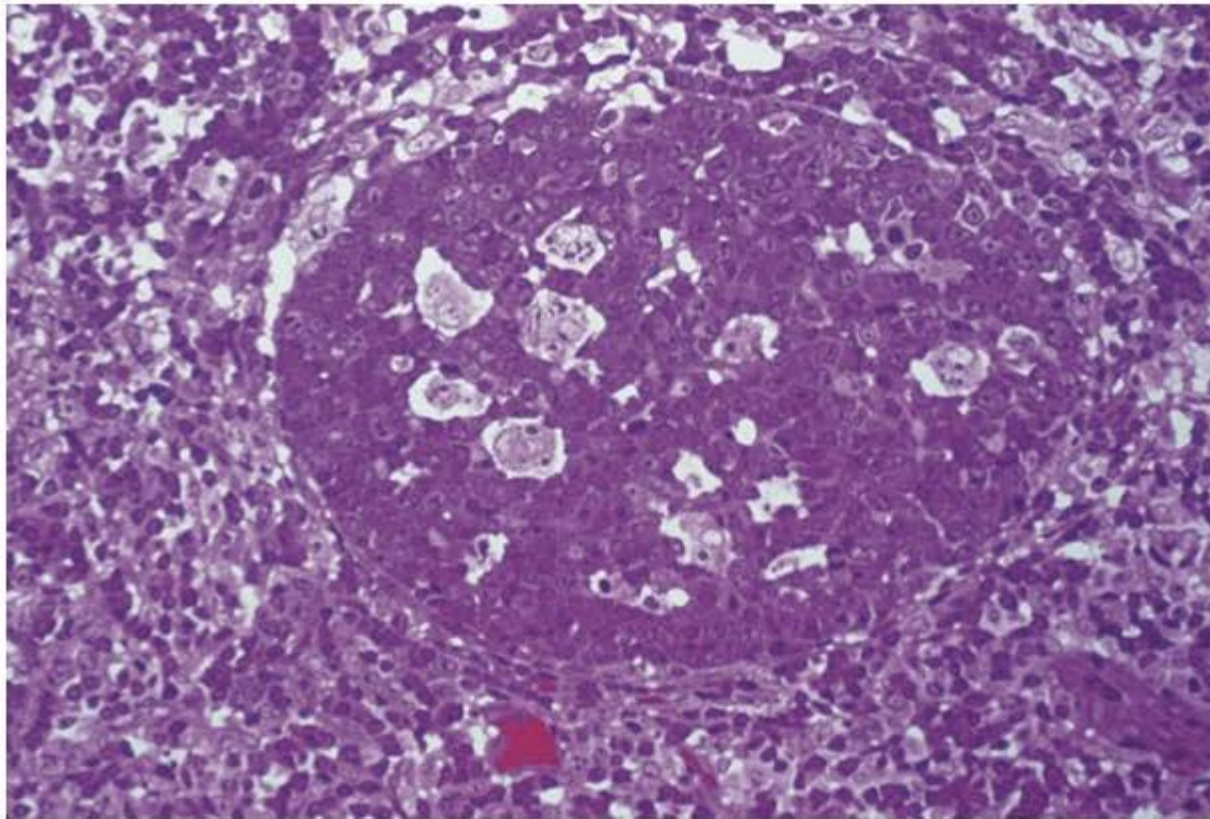



Figura 14.23 Fotomicrografia de linfonodo. Note um nódulo linfático que foi ativado pela injeção de um antígeno. As estruturas claras no nódulo são macrófagos circundados por numerosos linfócitos B. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

eles podem ser "examinados" pelos linfócitos B. Os seios dos linfonodos são espaços irregulares delimitados de modo incompleto por células endoteliais, células reticulares com fibras reticulares, e macrófagos. Os seios têm um aspecto de esponja (Figura 14.22) e recebem a linfa trazida pelos vasos aferentes, encaminhando-a na direção da medular. O espaço irregular dos seios dos linfonodos é penetrado por prolongamentos das células reticulares e dos macrófagos. A **região cortical profunda** ou **paracortical** não apresenta nódulos linfáticos e nela predominam os linfócitos T, ao lado de células reticulares, e alguns plasmócitos e macrófagos.

A **região medular** é constituída pelos **cordões medulares** (Figura 14.25), formados principalmente por linfócitos B, mas contendo também fibras, células reticulares (Figuras 14.26 e 14.27) e macrófagos. Os plasmócitos, geralmente, são mais numerosos na medular do que na cortical. Separando os cordões medulares, encontram-se os **seios medulares** (Figura 14.26), histologicamente semelhantes aos outros seios dos linfonodos. Os seios medulares

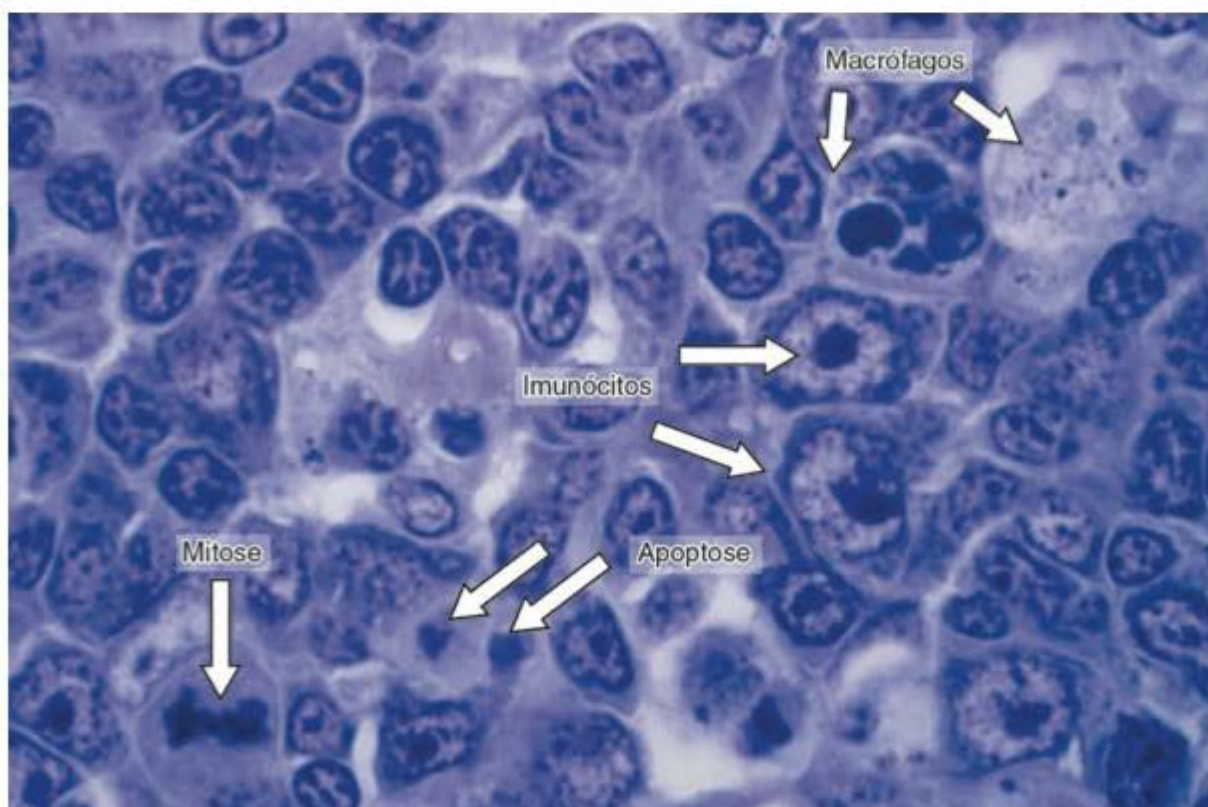



Figura 14.24 Fotomicrografia do córtex de um linfonodo estimulado pela injeção de um antígeno. Aparecem macrófagos, que capturam e processam antígenos e linfócitos B ativados, também denominados imunócitos. Os imunócitos são células grandes, com citoplasma basófilo e núcleos claros com nucléolos grandes e facilmente visíveis. Essas células estão em processo de multiplicação para produzir plasmócitos, células produtoras de anticorpos. Algumas células estão morrendo por apoptose. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

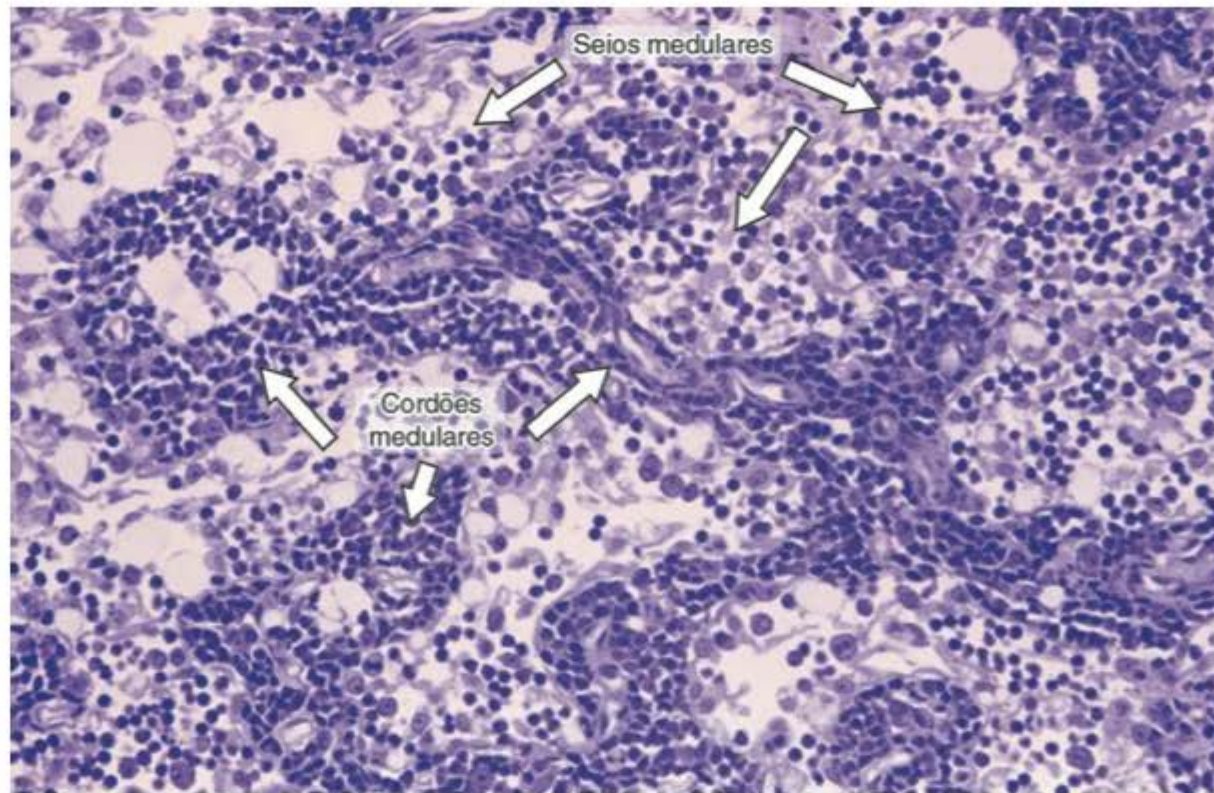



Figura 14.25 Medular de um linfonodo; os seios medulares ficam separados pelos cordões medulares. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

recebem a linfa que vem da cortical e comunicam-se com os vasos linfáticos eferentes, pelos quais a linfa sai do linfonodo.

Histologia aplicada

Os papéis dos linfócitos B e T podem ser exemplificados nas imunodeficiências causadas por defeitos nas células B, T ou em ambas, como mostra a Figura 14.28. Esta ilustração também mostra a correlação entre as condições patológicas e a distribuição celular nos linfonodos.

Histofisiologia

Os linfonodos são “filtros” da linfa, removendo partículas estranhas antes que a linfa retorne ao sistema circulatório sanguíneo. Como os linfonodos estão distribuídos por todo o organismo, a linfa atravessa pelo menos um linfonodo antes de retornar aos tecidos e, daí, ao sangue.

Recirculação dos linfócitos

Os linfócitos deixam os linfonodos pelos vasos linfáticos eferentes, que confluem com outros vasos linfáticos até se

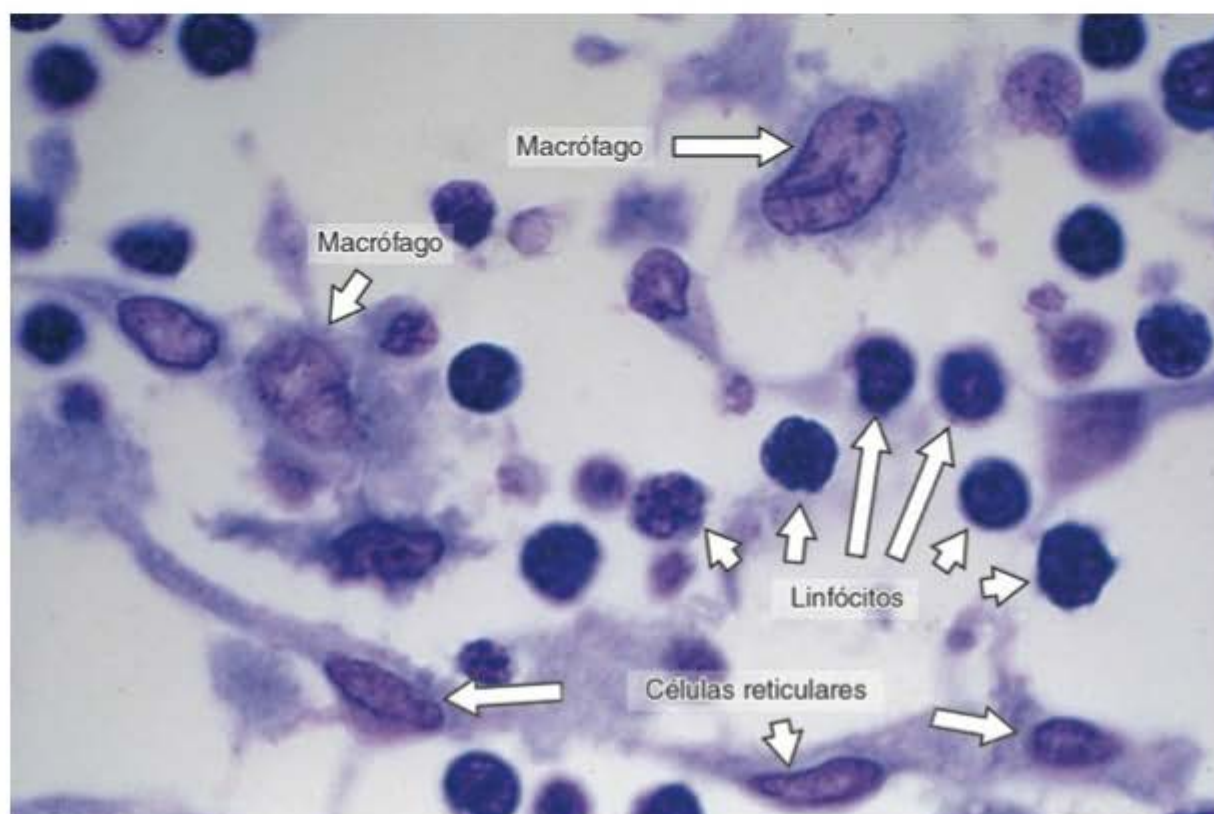



Figura 14.26 Fotomicrografia de um seio medular de um linfonodo. As principais células são macrófagos, células reticulares e linfócitos. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

> **Histologia aplicada**
>
> Cada linfonodo recebe a linfa de uma determinada região do corpo, da qual ele é chamado linfonodo satélite. A linfa aferente entra nos seios subcapsulares, passa para os seios peritrabeculares e também pelos nódulos linfáticos, chegando aos seios medulares e finalmente saindo do órgão pelos vasos linfáticos eferentes. A arquitetura complexa dos seios linfáticos dos linfonodos diminui a velocidade do fluxo da linfa, facilitando a fagocitose e a digestão de moléculas estranhas pelos macrófagos. A linfa também se infiltra pelos cordões e nódulos linfáticos, por onde o fluxo é ainda mais lento. As válvulas existentes nos vasos linfáticos aferentes e eferentes asseguram o fluxo unidirecional de linfa, desde o lado côncavo do linfonodo até o seu lado convexo, ou hilo (Figura 14.20).
>
> A passagem da linfa pelo linfonodo remove, por fagocitose pelos macrófagos, cerca de 99% das moléculas, microrganismos e células estranhas. Infecções e estímulos antigênicos provocam a divisão mitótica de imunoblastos, responsáveis pelo aparecimento de áreas menos coradas no centro dos nódulos linfáticos, denominadas centros germinativos. Nos linfonodos não estimulados, os plasmócitos constituem apenas 1 a 3% da população celular, mas essa porcentagem aumenta muito nos linfonodos estimulados pelo processo infeccioso.

formarem os grandes linfáticos que desembocam em veias. Pelo sangue, os linfócitos retornam aos linfonodos através das **vênulas de endotélio alto**, encontradas na região paracortical. Essas vênulas são muito delgadas, e seu endotélio é cuboide (Figura 14.29). Os linfócitos contêm em suas membranas glicoproteínas para as quais há receptores nessas células endoteliais. Eles são retidos por ligações fracas com esses receptores e migram, por diapedese, passando entre as células endoteliais. Após atravessarem as vênulas, os linfócitos entram no tecido linfático e finalmente saem do linfonodo pelo vaso linfático eferente. Graças a esse processo, os linfócitos recirculam numerosas vezes pelo linfonodo.

Vênulas com endotélio cuboide também existem em outros órgãos linfáticos como apêndice, tonsilas e placas de Peyer, porém, não existem no baço. Embora ocorra recirculação de linfócitos através de todas as vênulas de endotélio cuboide, o fenômeno é mais intenso nos linfonodos.

Pela recirculação, os linfócitos estimulados no linfonodo satélite de um dedo infectado, por exemplo, poderão informar outros órgãos linfáticos, contribuindo para que o organismo elabore uma resposta imunitária mais eficiente contra a infecção. A recirculação dos linfócitos é um sistema de monitoramento constante de todas as partes do corpo, que informa o sistema imunitário inteiro sobre a existência de antígenos localizados.

▶ Baço

O **baço** é o maior acúmulo de tecido linfoide do organismo e, no ser humano, o único órgão linfoide interposto na circulação sanguínea. Em virtude de sua riqueza em células fagocitárias e do contato íntimo entre o sangue e essas células, o baço representa um importante órgão de defesa contra microrganismos que penetram o sangue circulante e é também o principal órgão destruidor de eritrócitos (hemácias) desgastados pelo uso. Como os demais órgãos linfáticos, origina linfócitos que passam para o sangue circulante. Por sua localização na corrente sanguínea, o baço responde com rapidez aos antígenos que invadem o sangue, sendo um importante filtro fagocitário e imunológico para o sangue e grande produtor de anticorpos.

O baço contém uma **cápsula** de tecido conjuntivo denso, a qual emite **trabéculas** que dividem o parênquima ou **polpa esplênica** em compartimentos incompletos (Figura 14.30). A superfície medial do baço apresenta um **hilo**, onde a cápsula mostra maior número de trabéculas, pelas quais pene-

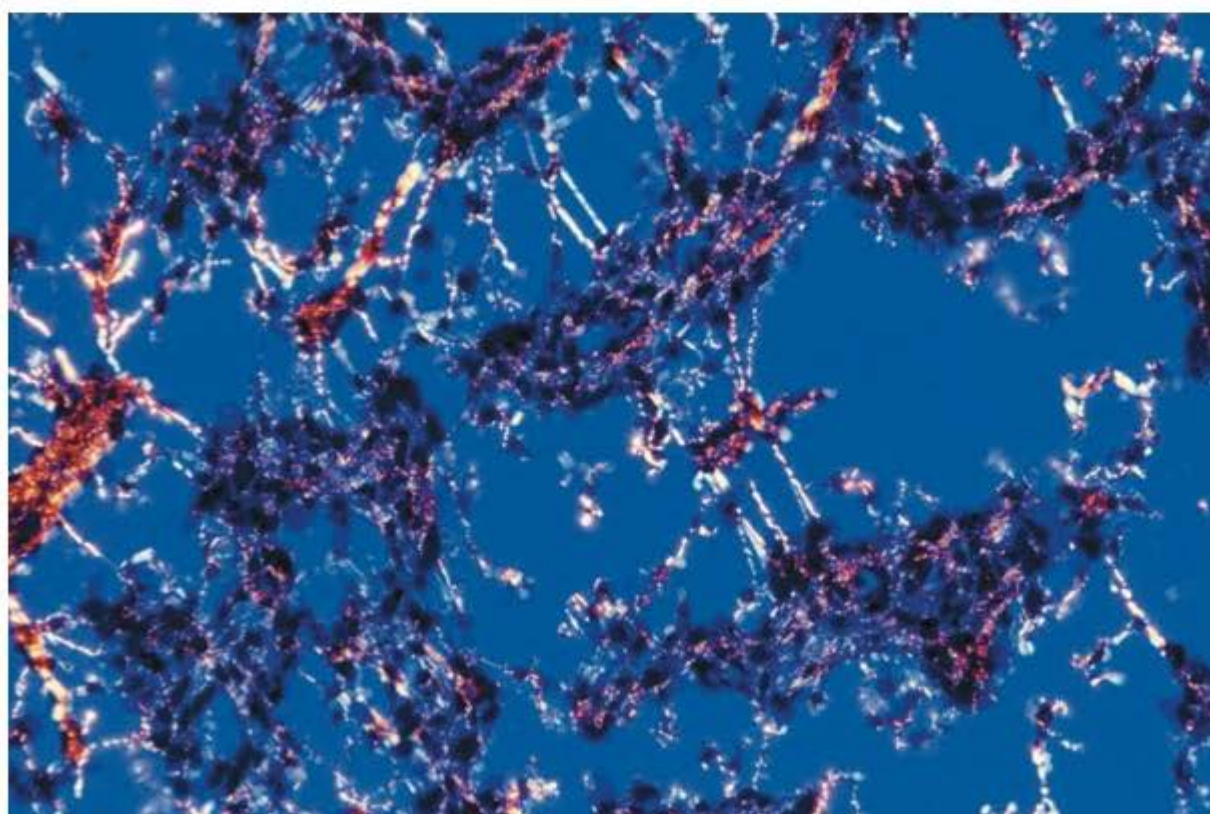



Figura 14.27 Corte da região medular de um linfonodo corado pelo picrosirius e fotografado com luz polarizada. As estruturas brilhantes e de forma alongada são fibras reticulares, constituídas por colágeno tipo III. (Médio aumento.)

Normal

Córtex externo com linfócitos B

Córtex interno com linfócitos T

Respostas humoral e celular

Síndrome de DiGeorge

Córtex interno sem linfócitos T

Medula com plasmócitos

Há resposta humoral e não há resposta celular

Agamaglobulinemia

Ausência de linfócitos B

Presença de linfócitos T

Há reação celular e não há reação humoral

Imunodeficiência combinada

Macrófagos

Ausência de linfócitos B

Ausência de linfócitos T

Há reação humoral e não há reação celular

Figura 14.28 Alterações morfológicas nos linfonodos, relacionadas com a deficiência de linfócitos B, T ou ambos. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, Appleton & Lange, 1991.)

tram nervos e artérias. Saem pelo hilo as veias originadas no parênquima e vasos linfáticos originados nas trabéculas, uma vez que, no ser humano, a polpa esplênica não contém vasos linfáticos.

Na espécie humana, o tecido conjuntivo da cápsula e das trabéculas apresenta algumas fibras musculares lisas, pouco numerosas. Contudo, em certos mamíferos (gato, cão, cavalo), essas fibras são abundantes e sua contração provoca a expulsão do sangue acumulado no baço.

Observando-se a olho nu a superfície de corte do baço, a fresco ou fixado, observam-se em seu parênquima pontos esbranquiçados, que são nódulos linfáticos que fazem parte

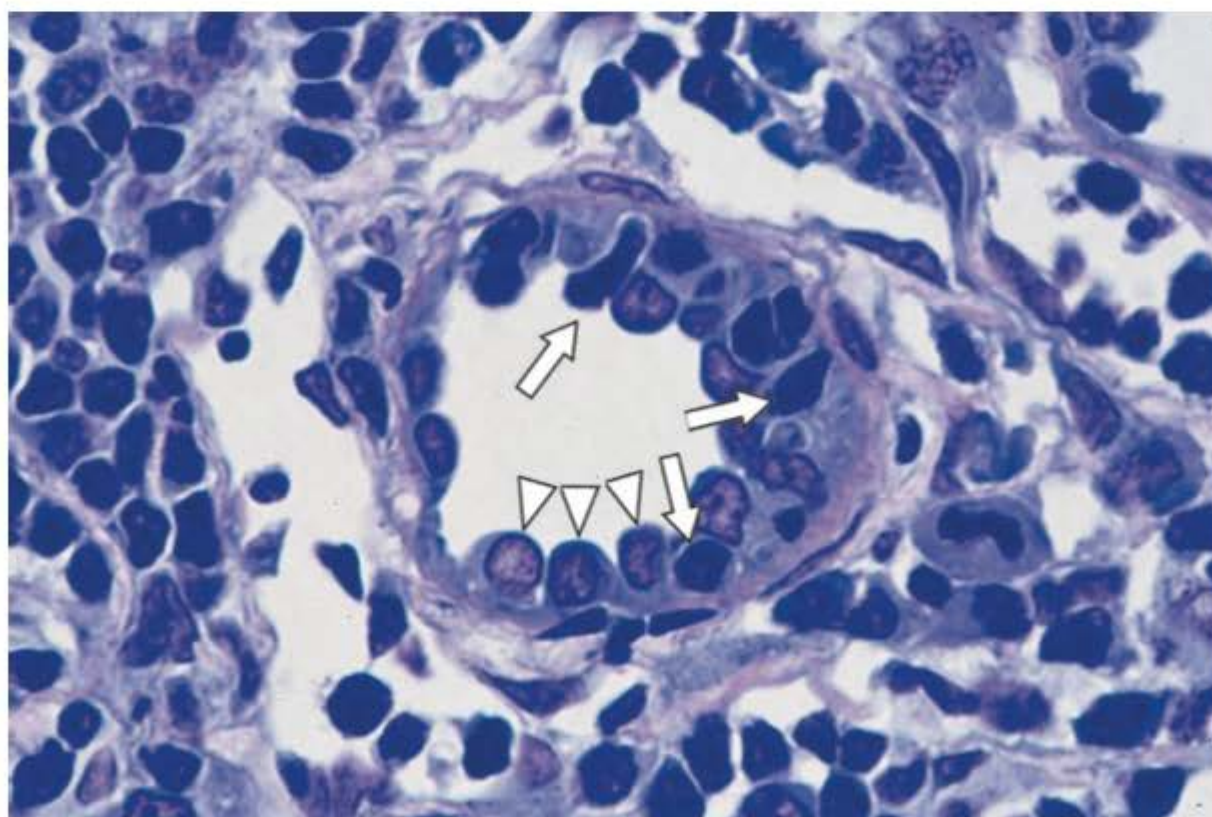



Figura 14.29 Vênula de endotélio alto de um linfonodo. As *pontas de seta* indicam as células endoteliais altas (cuboides). Diversos linfócitos estão atravessando a parede da vênula (*setas*). (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

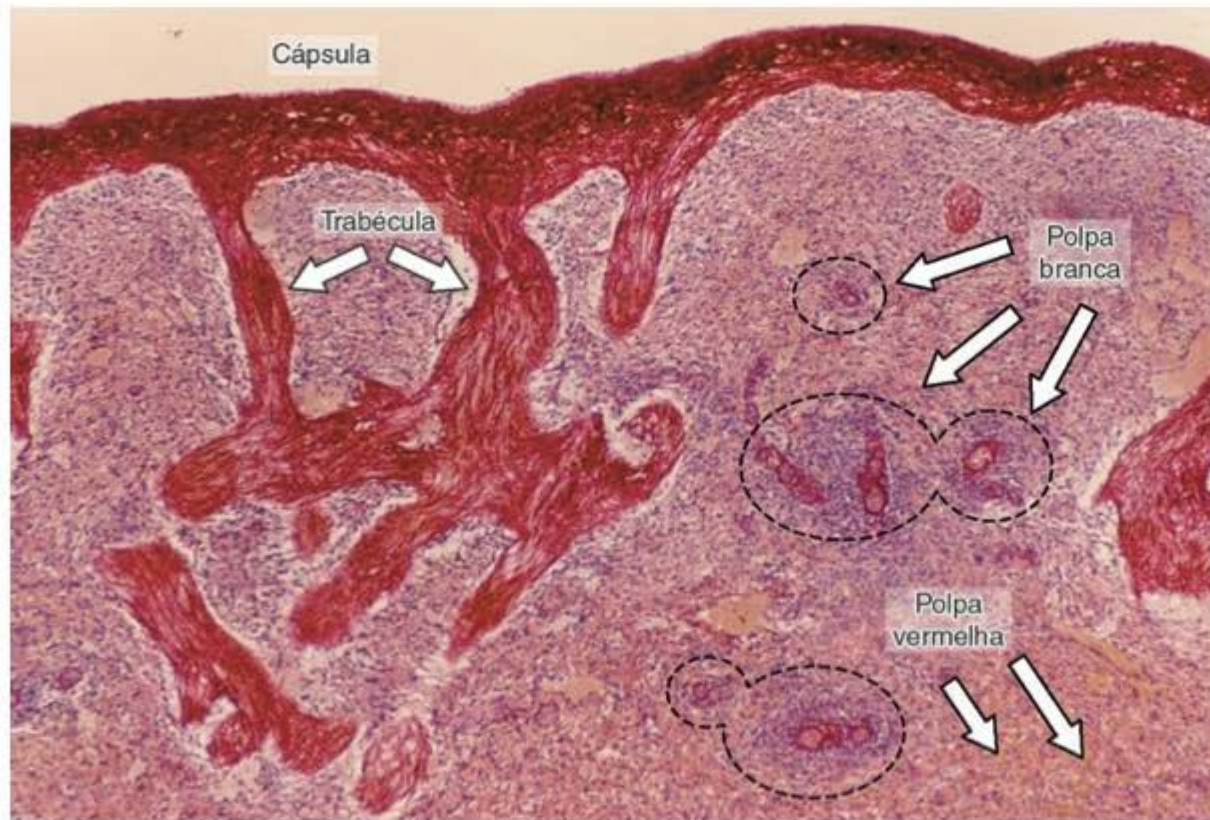



Figura 14.30 Corte de baço no qual se nota a cápsula, que envia trabéculas para o interior do órgão. A polpa branca, com suas arteríolas, está circundada por uma *linha interrompida*. A polpa vermelha ocupa a maior parte da fotografia. (Coloração pelo picrosirius. Pequeno aumento.)

da **polpa branca**, que é descontínua. Entre os nódulos há um tecido vermelho-escuro, rico em sangue, a **polpa vermelha** (Figuras 14.30 e 14.31).

O exame microscópico, em pequeno aumento, mostra que a polpa vermelha é formada por estruturas alongadas, os **cordões esplênicos** ou **cordões de Billroth**, entre os quais se situam os **sinusoides** ou **seios esplênicos** (Figuras 14.34 e 14.35).

Toda a polpa esplênica contém células e fibras reticulares, macrófagos, células apresentadoras de antígenos, células linfáticas e algumas outras células em menor proporção.

Circulação sanguínea

A artéria esplênica divide-se ao penetrar o hilo, originando ramos que seguem as trabéculas conjuntivas (artérias trabeculares). Ao deixarem as trabéculas para penetrarem o parênquima, as artérias são imediatamente envolvidas por uma bainha de linfócitos, chamada de bainha linfática periarterial. Esses vasos são chamados de **artérias centrais** ou **artérias da polpa branca** (Figuras 14.31 e 14.32). Ao longo de seu trajeto a bainha linfocitária, que é parte da polpa branca, espessa-se diversas vezes, formando nódu-

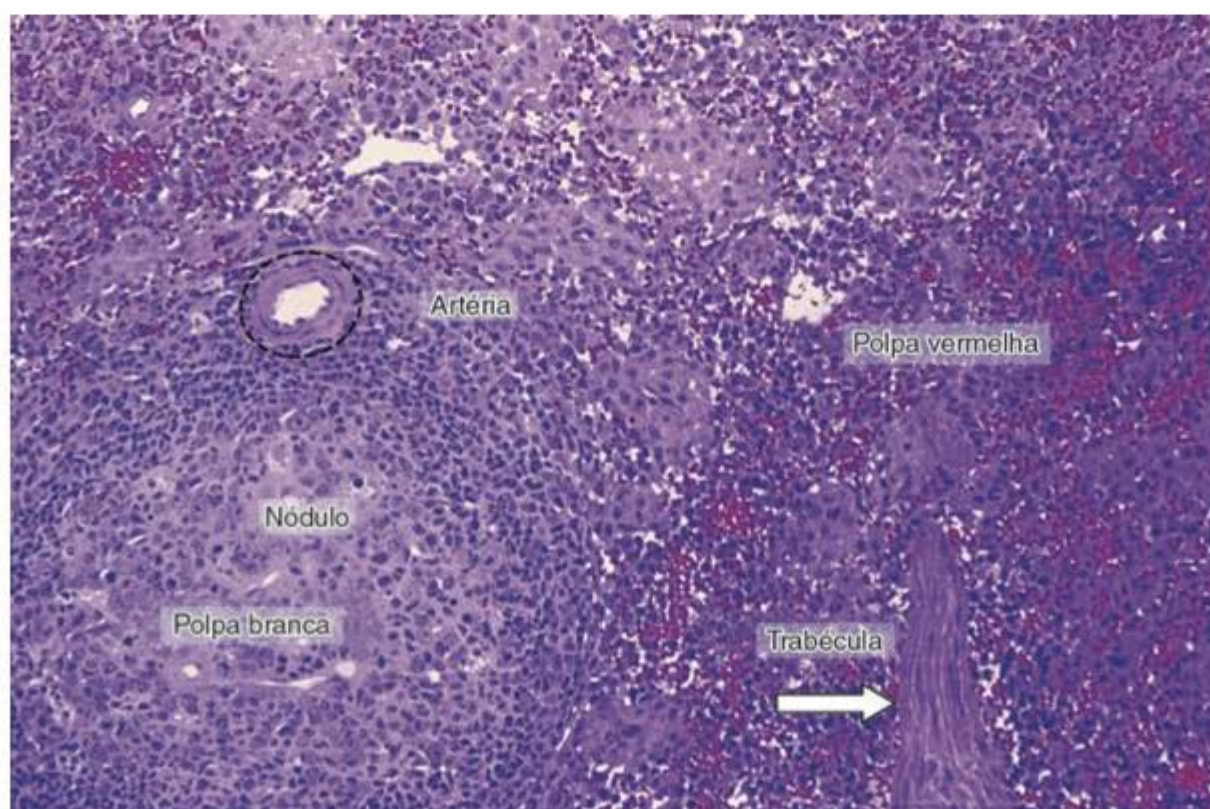



Figura 14.31 Corte de baço. *À esquerda*, uma região de polpa branca, com seu nódulo e artéria. *À direita*, observam-se a polpa vermelha e um corte de trabécula (tecido conjuntivo). (Pararrosanilina e azul de toluidina. Pequeno aumento.)

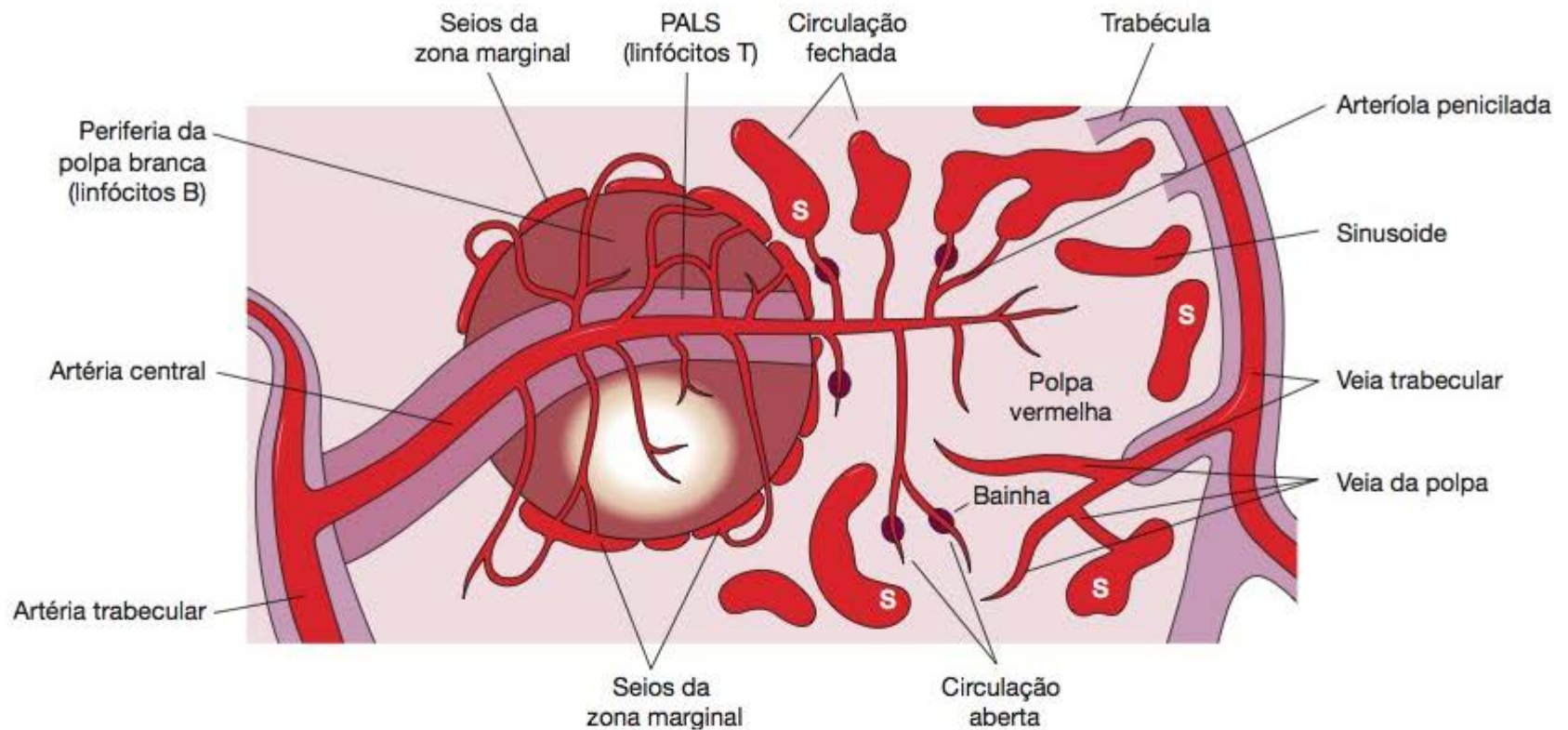



Figura 14.32 Esquema da circulação sanguínea do baço. Estão representadas a circulação fechada e a circulação aberta. S, sinusoide. PALS (*periarterial lymphatic sheath*), bainha linfática periarterial. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Greep RO, Weiss L: *Histology*, 3rd ed. McGraw-Hill, 1973.)

los linfáticos, nos quais o vaso (agora uma arteríola) ocupa posição excêntrica (Figuras 14.31 e 14.32). Apesar disso, continua a ser chamado de artéria central. Durante seu trajeto na polpa branca, a arteríola origina numerosos ramos, que irão irrigar o tecido linfático que a envolve.

Depois de deixar a polpa branca, as arteríolas se subdividem, formando as **arteríolas peniciladas**, com diâmetro externo de aproximadamente 25 μm. Só ocasionalmente as arteríolas peniciladas contêm músculo liso. Elas são formadas por endotélio que se apoia em espessa lâmina basal e uma delgada adventícia. Alguns ramos da arteríola penicilada apresentam, próximo à sua terminação, um espessamento, o **elipsoide** (Figura 14.32), constituído por macrófagos, células reticulares e linfócitos.

Aos elipsoides seguem-se capilares arteriais que levam o sangue para os sinusoides (Figura 13.32) ou seios da polpa vermelha, situados entre os cordões de Billroth. O modo exato como o sangue passa dos capilares arteriais da polpa vermelha para o interior dos sinusoides é assunto ainda não esclarecido. Segundo alguns estudiosos, os capilares abrem-se diretamente nos sinusoides, enquanto outros afirmam que o sangue é lançado nos espaços intercelulares da polpa vermelha, sendo depois coletado pelos sinusoides (Figura 14.33). No primeiro caso a circulação seria fechada, permanecendo o sangue sempre no interior dos vasos. No segundo caso a circulação seria aberta, e o sangue sairia dos vasos para depois voltar a eles (aos sinusoides). As evidências disponíveis atualmente favorecem a interpretação de que, na espécie humana, a circulação do baço é aberta.

Dos sinusoides o sangue passa para as veias da polpa vermelha, que se reúnem umas às outras e penetram as trabéculas, formando as veias trabeculares (Figura 14.32). Estas dão origem à veia esplênica, que sai pelo hilo do baço. As veias trabeculares não têm paredes próprias, isto é, suas paredes são formadas pelo tecido das trabéculas. Elas podem ser consideradas como canais escavados no conjuntivo trabecular e revestidos internamente por endotélio.

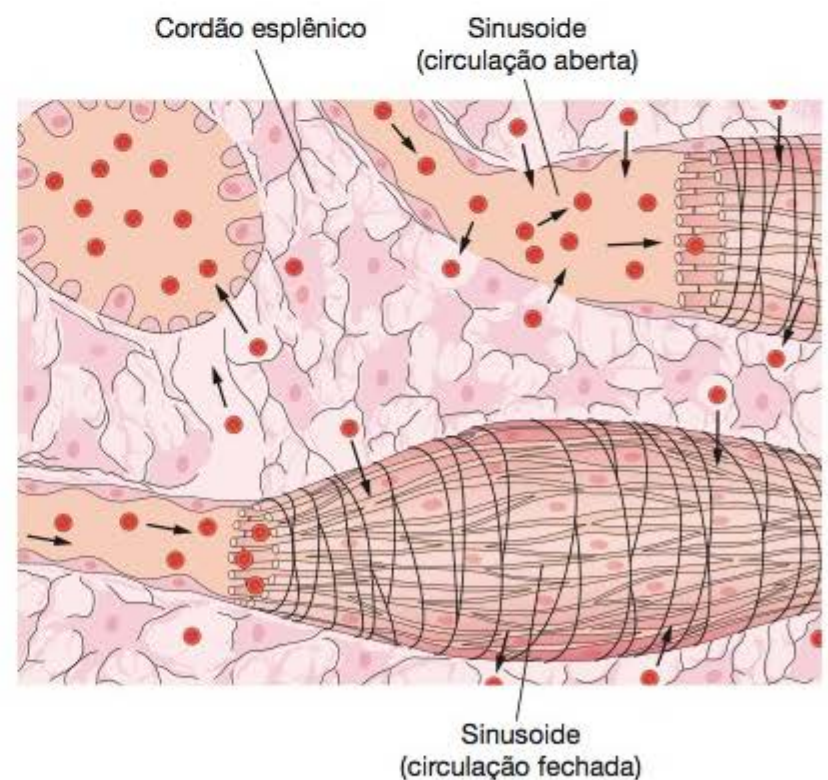



Figura 14.33 Estrutura da polpa vermelha do baço, que mostra sinusoides e cordões esplênicos (de Billroth) com células reticulares e macrófagos (alguns macrófagos contêm material fagocitado). A disposição das fibras reticulares em relação às células também está representada. Nos cordões esplênicos essas fibras formam uma malha tridimensional e nos sinusoides estão dispostas perpendicularmente ao eixo maior das células endoteliais. *Acima e à esquerda* aparece um sinusoide em corte transversal. A figura mostra a circulação aberta e a circulação fechada. As *setas* indicam os trajetos do sangue e as opções de movimento dos corpúsculos sanguíneos.

Polpa branca

A polpa branca é constituída pelo tecido linfático que constitui as bainhas periarteriais e pelos nódulos linfáticos que se formam por espessamentos dessas bainhas (Figuras 14.31 e 14.32). No tecido linfático das bainhas periarteriais predominam os linfócitos T, mas nos nódulos existe predominância dos linfócitos B. Entre a polpa branca e a polpa vermelha existe uma zona mal delimitada, constituída pelos **seios marginais**. Nesses seios encontram-se linfócitos, macrófagos e células dendríticas (apresentadoras de antígenos) que retêm e processam antígenos trazidos pelo sangue. A zona marginal contém muitos antígenos transportados pelo sangue e desempenha importante papel imunitário. Muitas arteríolas derivadas da artéria central drenam nos seios marginais e outras estendem-se além da polpa branca, mas fazem um trajeto curvo e retornam, desembocando também nos seios marginais. Assim, essa zona tem papel importante na "filtragem" do sangue e na iniciação da resposta imunitária.

Polpa vermelha

A polpa vermelha (Figuras 14.34 e 14.35) é formada por **cordões esplênicos**, separados por sinusoides. Os cordões esplênicos, também chamados cordões de Billroth, são contínuos e de espessura variável, conforme o estado local de distensão dos sinusoides. São constituídos por uma rede frouxa de células reticulares e fibras reticulares (colágeno tipo III) que contêm outras células, como macrófagos, linfócitos B e T, plasmócitos, monócitos, leucócitos, granulócitos, além de plaquetas e eritrócitos.

Os sinusoides esplênicos são revestidos por células endoteliais alongadas, com seu eixo maior paralelo ao sinusoide. Essa parede delgada e incompleta é envolvida por lâmina basal descontínua e por fibras reticulares que se dispõem principalmente em sentido transversal, como os aros de um barril. As fibras transversais e as que correm em diversas direções unem-se e formam uma rede em torno das células do sinusoide (Figura 14.33), à qual se associam macrófagos. Os espaços entre as células de revestimento dos sinusoides esplênicos (Figura 14.33) medem 2 a 3 μm ou menos.

Histofisiologia

As funções mais conhecidas do baço são a formação de linfócitos, a destruição de eritrócitos (Figura 14.36), a defesa do organismo contra invasores e o armazenamento de sangue.

A polpa branca do baço produz linfócitos, que migram para a polpa vermelha e alcançam o lúmen dos sinusoides, incorporando-se ao sangue lá contido.

Histologia aplicada

No feto, o baço produz também granulócitos (neutrófilos, basófilos e eosinófilos) e hemácias; porém, essa atividade cessa no fim da fase fetal. Em determinadas condições patológicas (leucemias, por exemplo), o baço pode voltar a produzir granulócitos e hemácias, sofrendo um processo chamado de metaplasia mieloide. Metaplasia é a transformação patológica de um tipo de tecido em outro. Chama-se metaplasia mieloide o aparecimento de tecido mieloide fora da medula óssea vermelha.

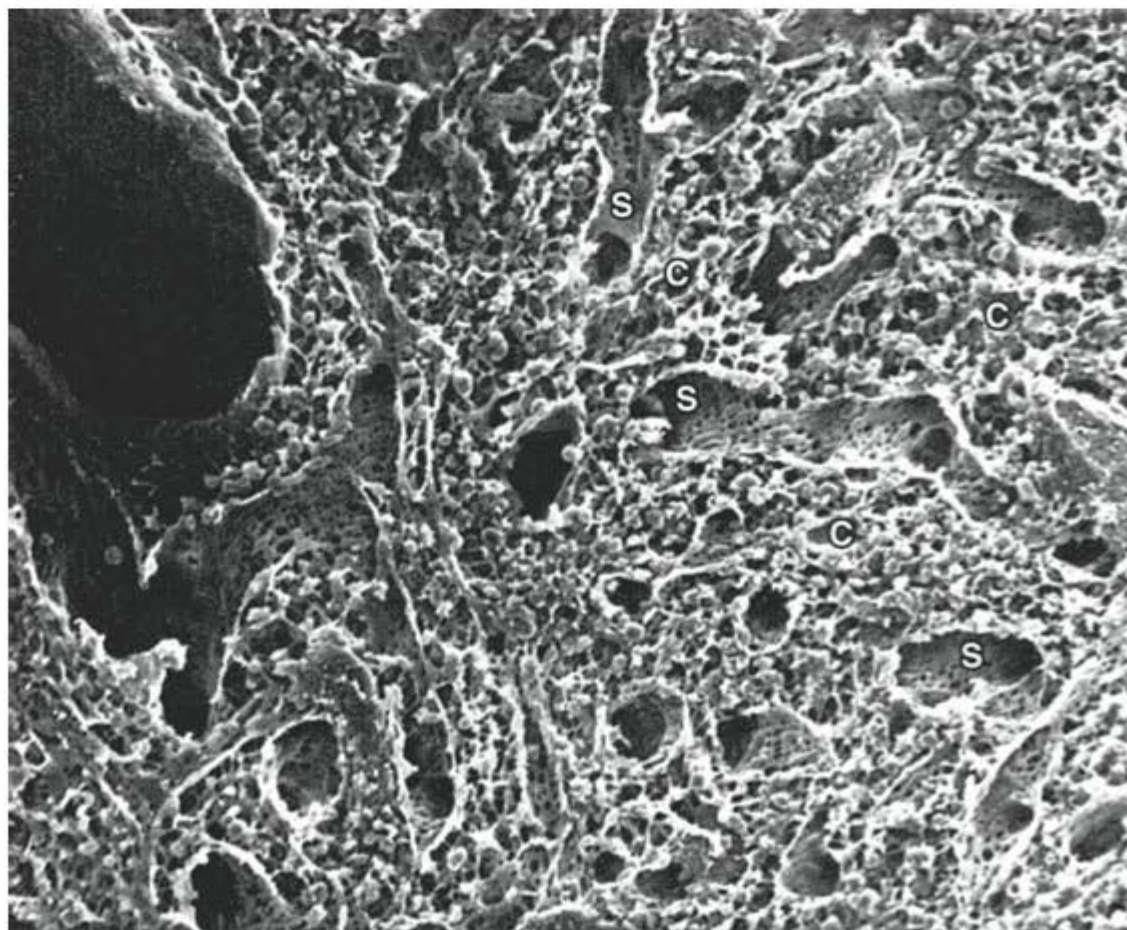



Figura 14.34 Vista geral da polpa vermelha do baço, com o microscópio eletrônico de varredura. Observe os sinusoides (S) e os cordões da polpa vermelha (C). 360×. (Reproduzida, com autorização, de Myioshi M, Fujita T: *Arch Histol Jap* **33**:225, 1971.)

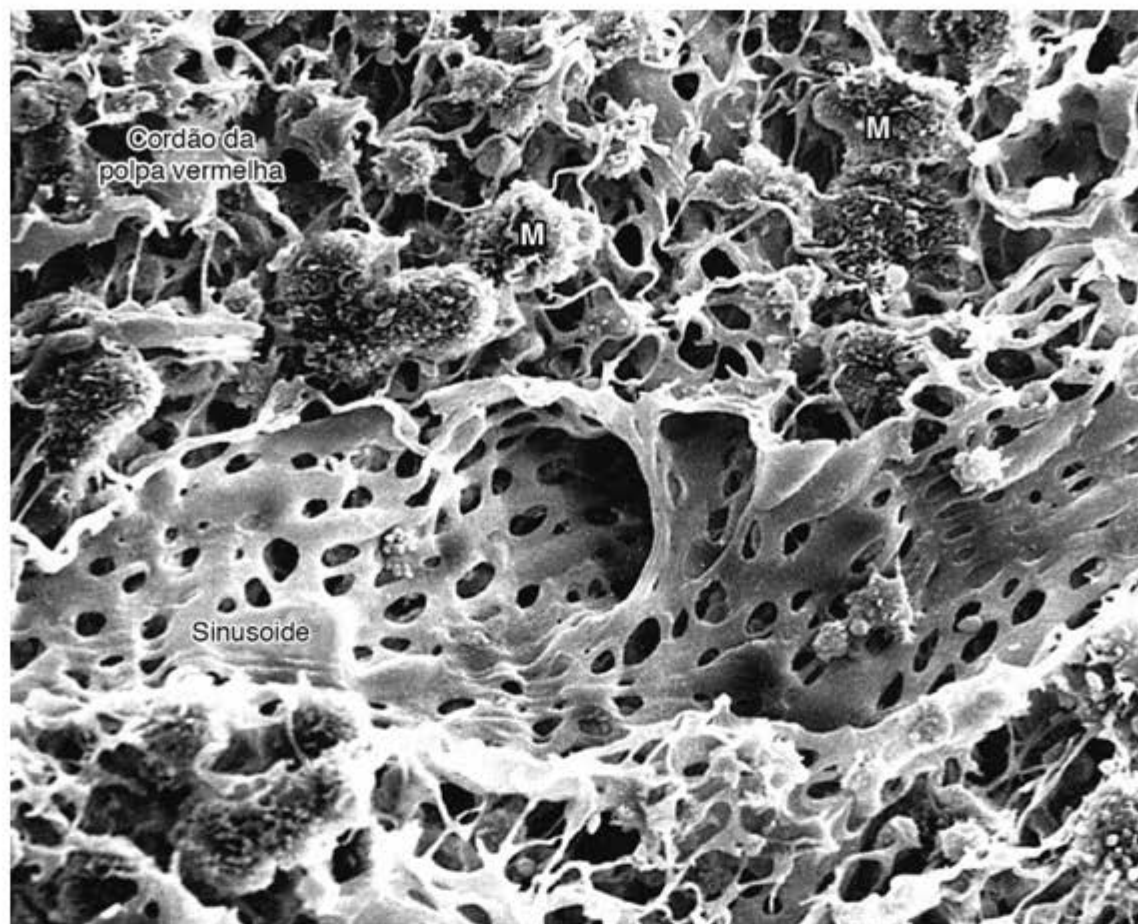



Figura 14.35 A microscopia de varredura da polpa vermelha do baço mostra sinusoides, cordões esplênicos (de Billroth) e macrófagos (M). 1.600×. (Reproduzida, com autorização, de Miyoshi M, Fujita T: *Arch Histol Jap* **33**:225, 1971.)

Destruição de eritrócitos

Os eritrócitos têm uma vida média de 120 dias e, quando envelhecidos, são destruídos principalmente no baço. Esse fenômeno da remoção das hemácias em via de degeneração é denominado **hemocaterese** e ocorre também, embora com intensidade muito menor, na medula óssea. Há indicações de que a redução da flexibilidade das hemácias e modificações de sua membrana sejam os sinais para a destruição das hemácias envelhecidas.

Os macrófagos dos cordões esplênicos fagocitam hemácias inteiras e pedaços das hemácias que frequentemente se fragmentam no espaço extracelular (Figura 14.36).

As hemácias fagocitadas são digeridas pelos lisossomos dos macrófagos, e a hemoglobina é desdobrada em diversos

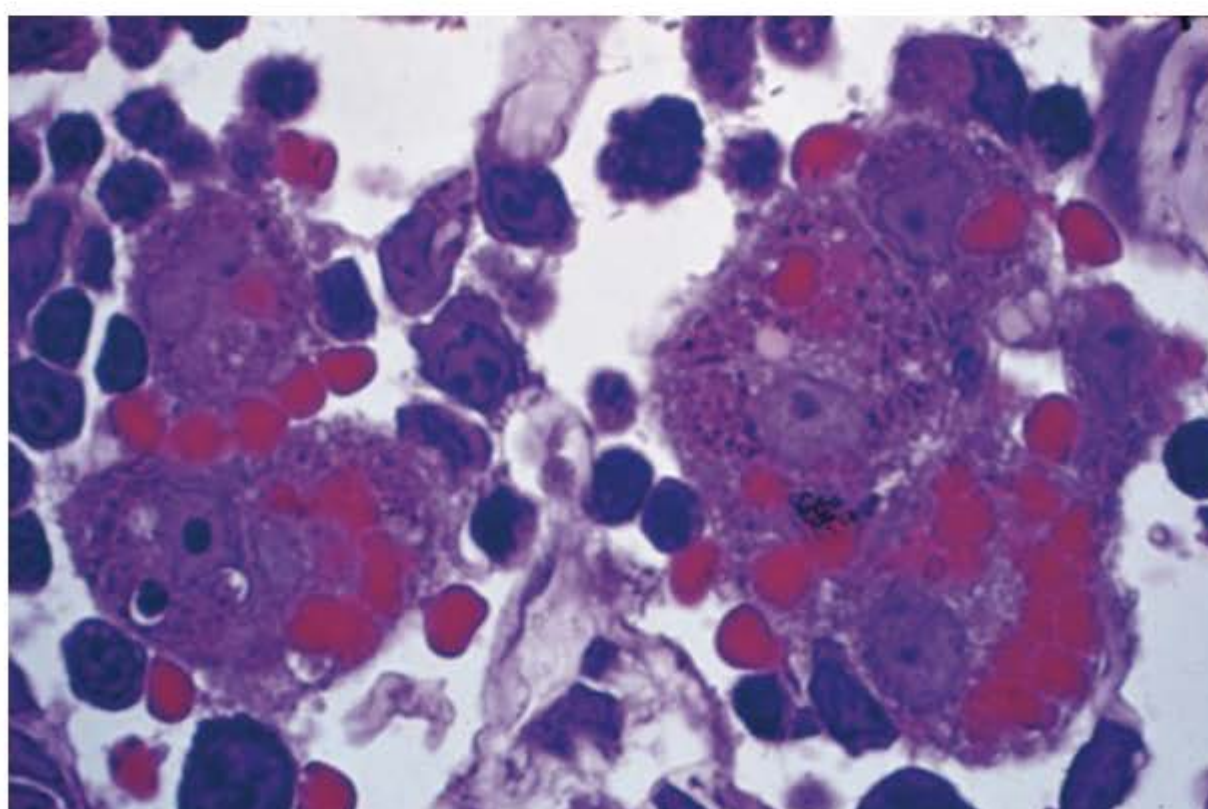



Figura 14.36 Fotomicrografia de cinco macrófagos do baço, que fagocitaram hemácias. As hemácias, visíveis no citoplasma dos macrófagos, estão em diferentes estágios de digestão. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

fragmentos, dando origem a um pigmento desprovido de ferro, a **bilirrubina**, a qual é devolvida ao sangue, captada pelas células hepáticas e por estas excretada como um dos constituintes da bile. Outro produto do desdobramento da hemoglobina é a proteína globina, que é digerida no macrófago ao estado de aminoácidos, que são reaproveitados.

O ferro formado pelo desdobramento da hemoglobina pode ser imediatamente armazenado nos macrófagos, sob a forma de **ferritina**, ou passar para o sangue, onde se combinará com a **transferrina**, proteína plasmática transportadora de ferro. O complexo ferro-transferrina será captado por endocitose pelas células que contêm, em suas membranas, receptores para transferrina, como os eritroblastos, e reutilizado para a síntese de hemoglobina.

Após a remoção cirúrgica do baço (esplenectomia) aparecem hemácias deformadas nos esfregaços de sangue e aumenta a concentração de plaquetas no sangue, uma indicação de que o baço, além de destruir hemácias, também elimina plaquetas.

Defesa contra invasores

Graças aos seus linfócitos T e B, macrófagos e células apresentadoras de antígenos, o baço é um importante órgão de defesa imunitária. Do mesmo modo que os linfonodos "filtram" a linfa, o baço atua como um "filtro" para o sangue. De todos os macrófagos do organismo, os do baço são os mais ativos na fagocitose de microrganismos e partículas inertes que penetram o sangue.

Histologia aplicada

Apesar de exercer funções importantes, o baço pode ser removido sem grande prejuízo para a pessoa, porque outros órgãos suprem sua falta. Outros órgãos do sistema imunitário assumem as funções de defesa. A destruição de hemácias envelhecidas passa a ser feita principalmente na medula óssea vermelha e no fígado, órgãos que contêm muitos macrófagos.

▸ Tecido linfático associado às mucosas

Os tratos digestivo, respiratório e geniturinário estão sujeitos a invasões microbianas frequentes, porque são expostos ao meio externo. Para proteger o organismo, existem acúmulos de linfócitos (nódulos linfáticos) associados a tecido linfático difuso localizados na mucosa e na submucosa desses tratos (Figuras 14.37 a 14.40) que, em alguns locais, formam órgãos bem estruturados, como as tonsilas e as placas de Peyer do intestino delgado (íleo). O tecido linfático das mucosas é denominado de MALT (***m**ucosa-**a**ssociated **l**ymphatic **t**issue*).

A pele também apresenta muitas células do sistema imunitário, como linfócitos, macrófagos e células de Langerhans. O tecido linfático das mucosas e da pele está em posição estratégica para proteger o organismo contra patógenos do meio ambiente.

▸ Tonsilas

As **tonsilas** são órgãos constituídos por aglomerados de tecido linfático, incompletamente encapsulados, colocados abaixo e em contato com o epitélio das porções iniciais do trato digestivo. De acordo com sua localização na boca e na faringe, distinguem-se a tonsila faringiana, as tonsilas palatinas e as linguais. As tonsilas estão localizadas em posição estratégica para defender o organismo contra antígenos transportados pelo ar e pelos alimentos, iniciando uma resposta imunitária. São órgãos produtores de linfócitos, que podem infiltrar o epitélio.

Figura 14.37 Corte de pulmão, no qual aparece um acúmulo de linfócitos no tecido conjuntivo da mucosa de um bronquíolo, um exemplo de tecido linfático associado às mucosas ou MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). (Pararrosanilina e azul de toluidina. Pequeno aumento.)

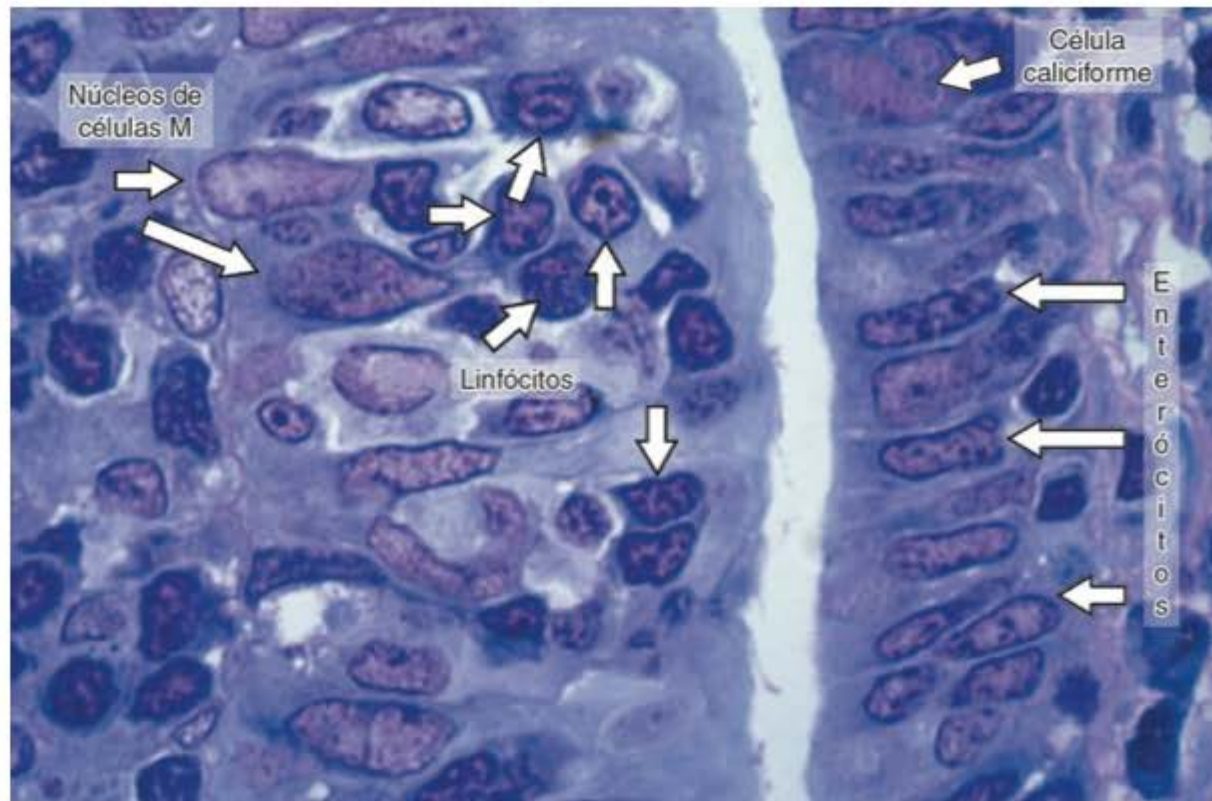



Figura 14.38 O corte do intestino delgado (íleo) mostra parte de uma placa de Peyer (exemplo de MALT). Da *direita* para a *esquerda* aparecem enterócitos (epitélio de revestimento) e célula caliciforme, uma fenda no centro da fotografia, que é o lúmen do intestino, o revestimento epitelial da placa de Peyer, constituído principalmente por células M, e finalmente muitos linfócitos. Entre os linfócitos há núcleos grandes e claros pertencentes às células M. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

As **tonsilas palatinas** são em número de duas, localizadas na parte oral da faringe. Nelas o tecido linfático forma uma faixa sob o epitélio estratificado plano, com nódulos linfáticos, em geral com centros germinativos. Cada tonsila palatina tem 10 a 20 invaginações epiteliais que penetram profundamente o parênquima, formando as **criptas**. As criptas contêm células epiteliais descamadas, linfócitos vivos e mortos e bactérias, podendo aparecer como pontos purulentos nas tonsilites (amidalites).

A **tonsila faringiana** é única e situa-se na porção superoposterior da faringe, sendo recoberta pelo epitélio típico das vias respiratórias, epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado. Podem ocorrer áreas de epitélio estratificado plano.

A tonsila faringiana é formada por pregas da mucosa e contém tecido linfático difuso e nódulos linfáticos. Essa tonsila não contém criptas.

As **tonsilas linguais** são de pequeno diâmetro, porém mais numerosas do que as outras tonsilas. Situam-se na

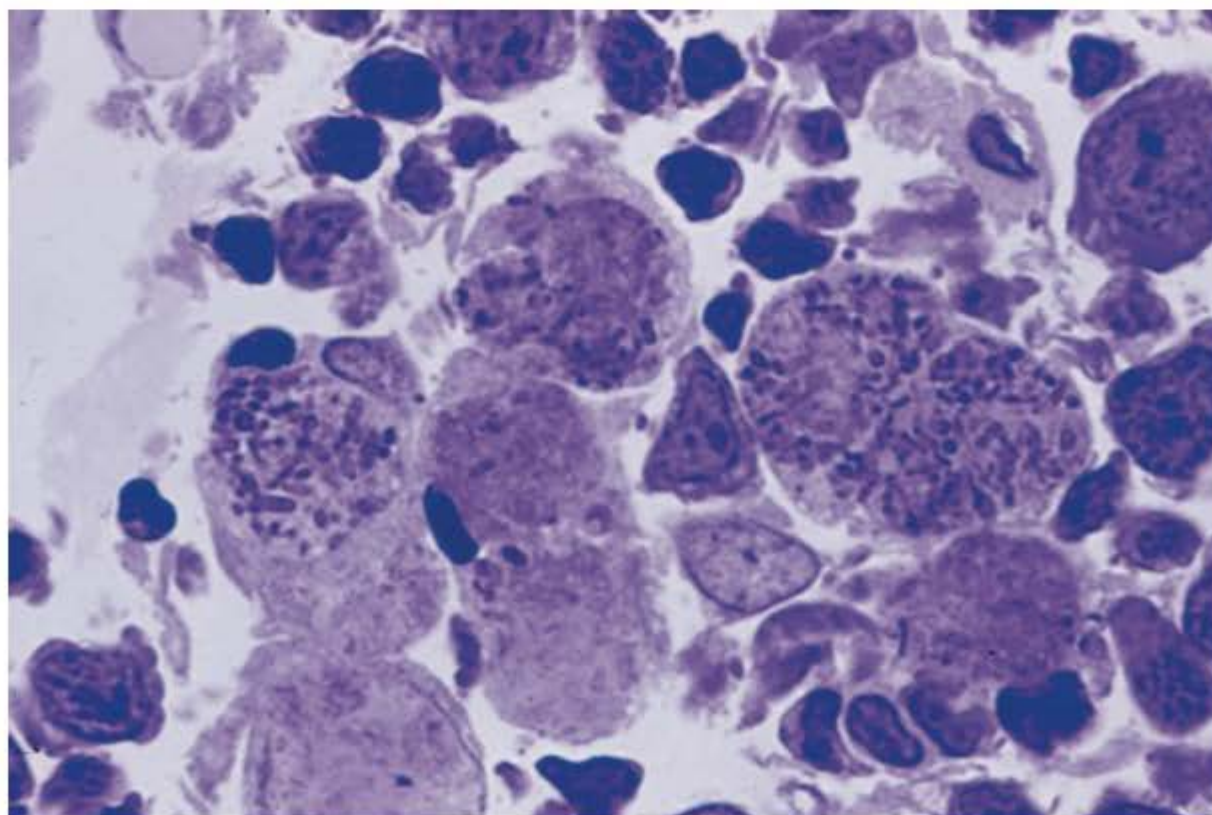



Figura 14.39 Nódulo linfático de uma placa de Peyer com diversos macrófagos com bactérias fagocitadas. Em volta dos macrófagos existem linfócitos. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

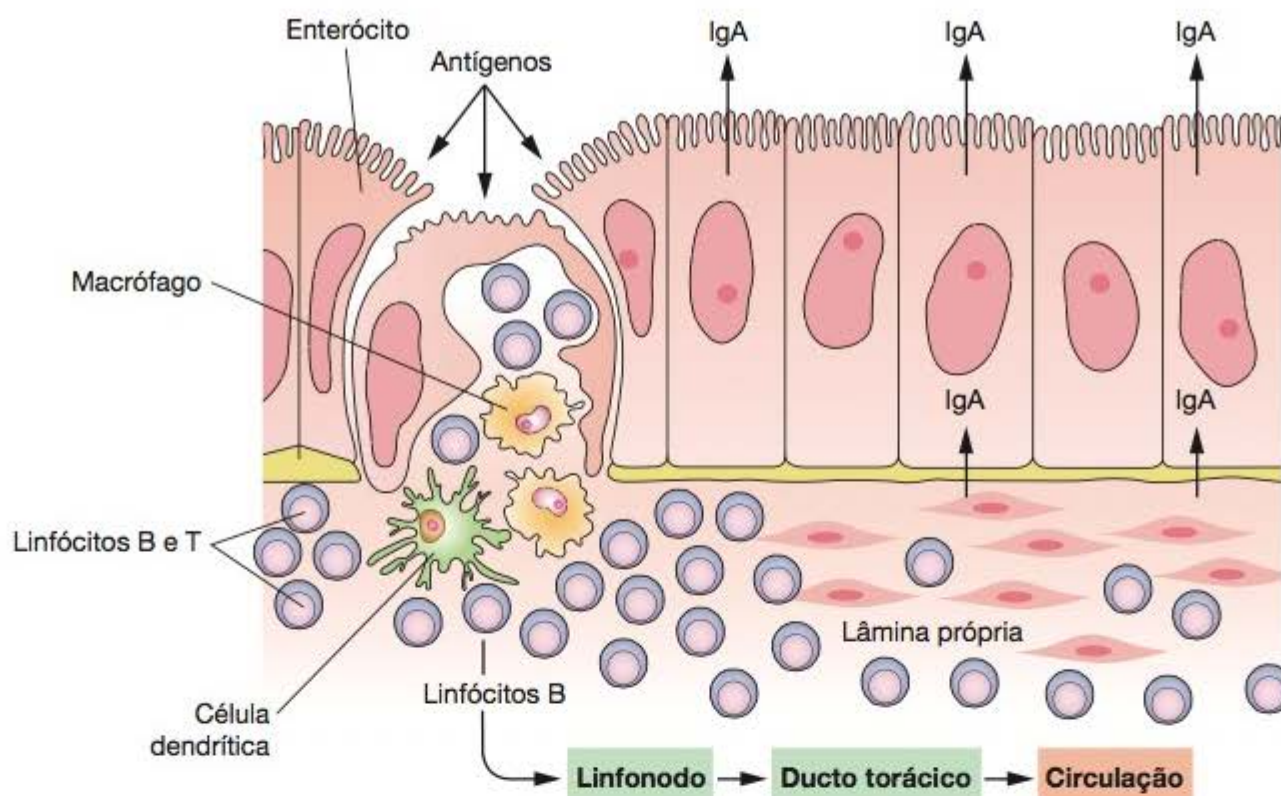



Figura 14.40 Atividade imunitária do intestino delgado. As células M das placas de Peyer capturam antígenos do lúmen intestinal e os transferem para os linfócitos, macrófagos e células dendríticas adjacentes. Esses três tipos celulares são levados pela linfa e vão estimular linfócitos de outros locais, principalmente da própria mucosa do intestino. Os linfócitos B da mucosa originam plasmócitos produtores de IgA (IgA secretora ou S-IgA). Os plasmócitos da mucosa do intestino produzem grande quantidade de anticorpos, devido à extensão dessa mucosa e sua proximidade com os antígenos introduzidos no trato digestivo com os alimentos.

base da língua, sendo recobertas por epitélio estratificado plano. Em cada tonsila, o epitélio forma uma invaginação que se aprofunda muito, originando uma cripta.

▸ Bibliografia

Abbas AK *et al.*: *Cellular and Molecular Immunology*, 2nd ed. Saunders, 2000.

Alberts B *et al.*: The immune system. In: *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. Garland, 1994.

Austyn JM, Wood KJ: *Principles of Cellular and Molecular Immunology*. Oxford Univ. Press, 1993.

Cella M *et al.*: Origin, maturation, and antigen presenting function of dendritic cells. *Current Opin Immunology* 1997;**9**:10.

Claman HN: The biology of the immune response. *JAMA* nov. 1992;**268**:2790.

Darnell J, Lodish H, Baltimore D: Immunity. In: *Molecular Cell Biology*, 2nd ed. Scientific American Books, 1990.

Hoefsmit ECM: Macrophages, Langerhans cells, interdigitating and dendritic accessory cells: A summary. *Adv Exp Med Biol* 1982;**149**:463.

Parslow TG *et al.*: *Medical Immunology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2001.

Rajewsky K: B-cell differentiation: clonal selection and learning in antibody system. *Nature* 1996;**381**:751.

Raviola E, Karnovsky MJ: Evidence for a blood-thymus barrier using electron opaque tracers. *J Exp Med* 1972;**136**:466.

Sainte-Marie G, Peng FS: High endothelial venules of the rat lymph node, a review and a question: Is their activity antigen specific? *Anat Rec* 1966;**245**:593.

Stevens SK, Weissman IL, Butcher EC: Differences in the migration of B and T lymphocytes: Organ-selective localization *in vivo* and the role of lymphocyte-endothelial cell recognition. *J Immunol* 1982;**128**:844.

Tough DF, Sprent J: Lifespan of lymphocytes. *Immunol Res* 1995; **14**:252.

Volk P, Meyer LM: The histology of reactive lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 1987;**11**:866.

Weigent DA, Blalock JE: Interactions between the neuroendocrine and immune systems: Common hormones and receptors. *Immunol Rev* 1987;**100**:79.

15 Trato Digestivo

Introdução

O sistema digestivo consiste no trato digestivo (cavidade oral, esôfago, estômago, intestinos delgado e grosso) e suas glândulas associadas (glândulas salivares, fígado e pâncreas). Sua função é obter as moléculas necessárias para a manutenção, o crescimento e as demais necessidades energéticas do organismo a partir dos alimentos ingeridos. Moléculas grandes, como proteínas, lipídios, carboidratos complexos e ácidos nucleicos, são quebradas em moléculas menores, que são absorvidas através do revestimento do trato digestivo, principalmente no intestino delgado. Água, vitaminas e minerais também são absorvidos a partir do alimento ingerido. A camada mais interna do trato digestivo constitui uma barreira protetora entre o conteúdo luminal (meio externo) e o meio interno do organismo.

A primeira etapa do processo complexo conhecido como digestão ocorre na boca, onde o alimento é umedecido pela saliva e triturado pelos dentes, formando pedaços menores; a saliva também inicia a digestão de carboidratos. A digestão continua no estômago e intestino delgado, onde o alimento, transformado em seus componentes básicos (aminoácidos, monossacarídios, ácidos graxos livres, monoglicerídios etc.), é absorvido. A absorção de água ocorre no intestino grosso, tornando semissólido o conteúdo luminal que não foi totalmente digerido.

Estrutura geral do trato digestivo

Todos os componentes do trato digestivo apresentam certas características estruturais em comum. Trata-se de um tubo oco composto por um lúmen, ou luz, cujo diâmetro é variável, circundado por uma parede formada por quatro camadas distintas: **mucosa**, **submucosa**, **muscular** e **serosa**. A estrutura dessas camadas está resumida a seguir e ilustrada na Figura 15.1.

A camada **mucosa** é composta por: (a) um **revestimento epitelial**, (b) uma **lâmina própria** de tecido conjuntivo frouxo rico em vasos sanguíneos e linfáticos e células musculares lisas, algumas vezes apresentando também glândulas e tecido linfoide, e (c) uma **muscular da mucosa**, que separa a camada mucosa da submucosa e geralmente consiste em duas subcamadas delgadas de células musculares lisas, uma circular interna e outra longitudinal externa. Essas subcamadas promovem o movimento da camada mucosa, independentemente de outros movimentos do trato digestivo, aumentando o contato da mucosa com o alimento.

A camada **submucosa** é composta por tecido conjuntivo com muitos vasos sanguíneos e linfáticos e um **plexo nervoso submucoso** (também denominado *plexo de Meissner*). Esta camada pode conter também glândulas e tecido linfoide.

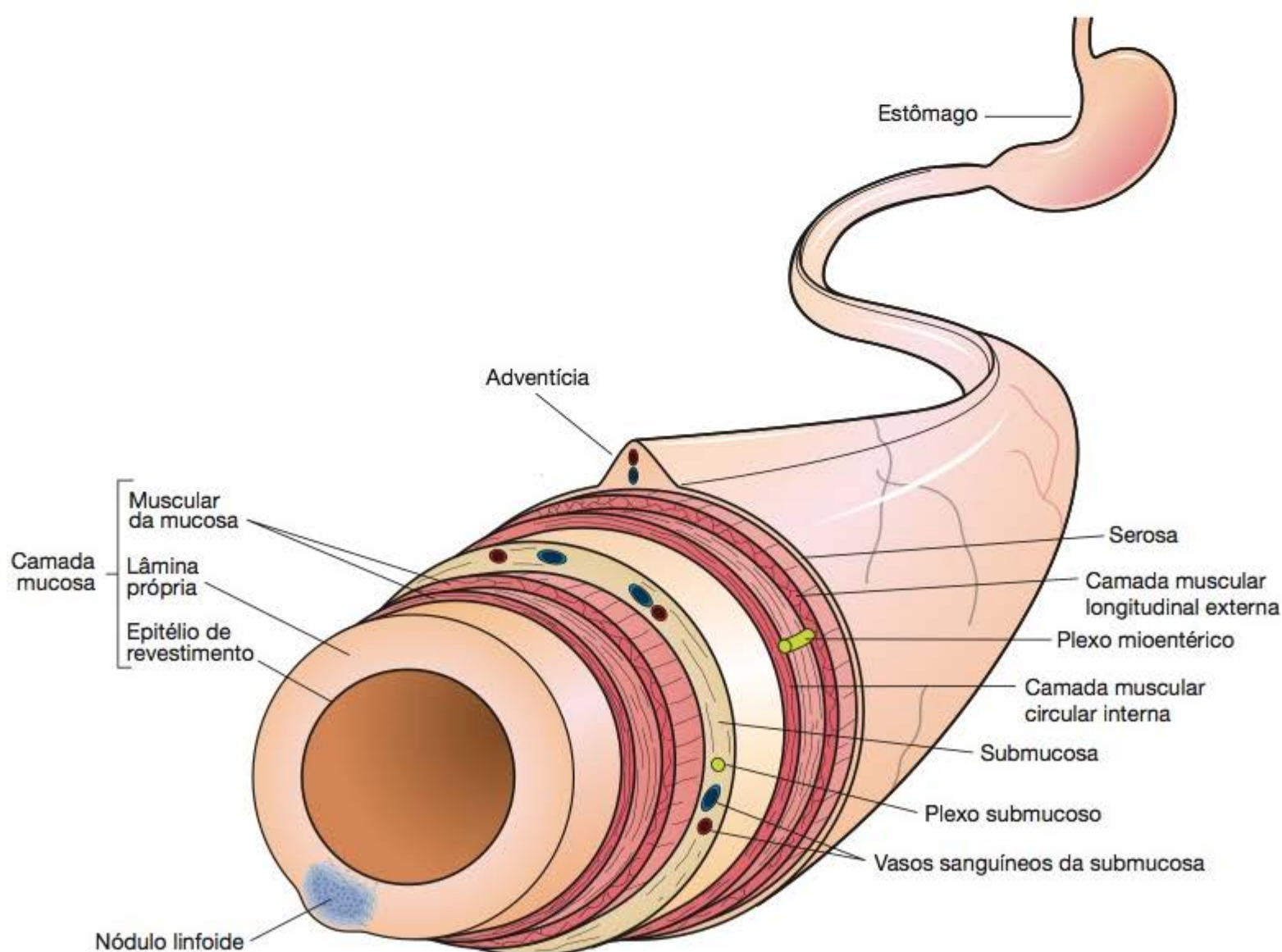



Figura 15.1 Representação esquemática do trato digestivo com as camadas da parede. (Redesenhada e adaptada de Gartner e Hiatt, 3ª ed. 2007.)

A camada **muscular** contém células musculares lisas orientadas em espiral, divididas em duas subcamadas, de acordo com o direcionamento principal. Na subcamada mais interna (próxima do lúmen), a orientação é geralmente circular; na subcamada externa, é majoritariamente longitudinal. Entre essas duas subcamadas observa-se o **plexo nervoso mioentérico** (ou **plexo de Auerbach**) e tecido conjuntivo contendo vasos sanguíneos e linfáticos. Assim, as contrações da camada muscular, geradas e coordenadas pelos plexos nervosos, impulsionam e misturam o alimento ingerido no trato digestivo. Esses plexos são compostos principalmente por agregados de células nervosas (neurônios viscerais multipolares) que formam pequenos gânglios parassimpáticos. Uma rede rica em fibras pré- e pós-ganglionares do sistema nervoso autônomo e algumas fibras sensoriais viscerais possibilitam comunicação entre esses gânglios. A quantidade de gânglios ao longo do trato digestivo é variável; eles são mais numerosos em regiões de maior motilidade.

A **serosa** é formada por uma camada delgada de tecido conjuntivo frouxo, revestida por um epitélio pavimentoso simples denominado **mesotélio**. Na cavidade abdominal, a serosa que reveste os órgãos é denominada **peritônio visceral** e está em continuidade com o **mesentério** (membrana delgada revestida por mesotélio nos dois lados), que suporta os intestinos, e com o **peritônio parietal**, uma membrana serosa que reveste a parede da cavidade abdominal. Em locais em que o órgão digestivo está unido a outros órgãos ou estruturas, no entanto, a serosa é substituída por uma **adventícia** espessa, que consiste em tecido conjuntivo e tecido adiposo contendo vasos e nervos, sem o mesotélio. A determinação dessa camada ocorre durante a embriogênese, de acordo com o segmento e sua orientação.

As principais funções do revestimento epitelial da mucosa do trato digestivo são: prover uma barreira seletivamente permeável entre o conteúdo do lúmen e os tecidos do organismo; facilitar o transporte e a digestão do alimento; promover a absorção dos produtos desta digestão; produzir hormônios que regulem a atividade do sistema digestivo. Algumas células contidas nesta camada produzem muco para lubrificação e proteção.

Cabe ressaltar que a lâmina própria, localizada logo abaixo do epitélio, é uma zona rica em macrófagos e células linfoides, algumas das quais produzem anticorpos ativamente, Esses anticorpos são principalmente do tipo imunoglobulina A (IgA), que é secretada para o lúmen ligada a uma proteína produzida pelas células epiteliais do revestimento intestinal. Este complexo (SIgA) protege contra invasões virais e bacterianas. A SIgA existente nos tratos respiratório, digestivo e urinário é resistente à digestão por enzimas proteolíticas, podendo, portanto, coexistir com as proteases encontradas no lúmen. Além das células de defesa dispersas no tecido, há também nódulos linfoides na lâmina própria e na camada submucosa que protegem o organismo (em associação com o epitélio) da invasão bacteriana. A necessidade desse suporte imunológico é óbvia, porque todo o trato digestivo – com exceção da cavidade oral, esôfago e canal anal – é revestido por um epitélio simples, bastante vulnerável.

Histologia aplicada

Em algumas doenças, como o megacólon congênito (*doença de Hirschsprung*), doença de Chagas (infecção pelo *Trypanosoma cruzi*) e diabetes, os plexos nervosos no trato digestivo são bastante alterados, e muitos dos seus neurônios são destruídos. Isso resulta em distúrbios da motilidade, com dilatações frequentes em algumas áreas. Ainda sobre inervação, o trato digestivo recebe uma grande quantidade de fibras do sistema nervoso autônomo, e esta distribuição contribui para os efeitos desencadeados pelo estresse emocional sobre o trato gastrintestinal – um fenômeno muito comum e importante em medicina psicossomática.

Cavidade oral

A cavidade oral é revestida por um epitélio pavimentoso estratificado, queratinizado ou não, dependendo da região. A camada queratinizada protege a mucosa oral de agressões mecânicas durante a mastigação e pode ser observada na gengiva e no palato duro. A lâmina própria nessas regiões contém várias papilas e repousa diretamente sobre o periósteo. Epitélio pavimentoso não queratinizado reveste o palato mole, lábios, bochechas e o assoalho da boca. A lâmina própria tem papilas similares às observadas na derme e é contínua com a submucosa, que contém glândulas salivares menores distribuídas difusamente. Nos lábios observa-se uma transição do epitélio oral não queratinizado para o epitélio queratinizado da pele.

O palato mole contém, no seu centro, músculo estriado esquelético e numerosas glândulas mucosas e nódulos linfoides na submucosa.

Língua

A língua é uma massa de músculo estriado esquelético revestida por uma camada mucosa cuja estrutura varia de acordo com a região. As fibras musculares se entrecruzam em três planos; estão agrupadas em feixes, geralmente separados por tecido conjuntivo. A camada mucosa está fortemente aderida à musculatura, porque o tecido conjuntivo da lâmina própria penetra os espaços entre os feixes musculares. A superfície ventral (inferior) da língua é lisa, enquanto a superfície dorsal é irregular, recoberta anteriormente por uma grande quantidade de eminências pequenas denominadas **papilas**. O terço posterior da superfície dorsal da língua é separado dos dois terços anteriores por uma região em forma de "V". Posteriormente a essa região, a superfície da língua apresenta saliências compostas principalmente por dois tipos de agregados linfoides: pequenos grupos de nódulos e tonsilas linguais, nas quais os nódulos linfoides se agregam ao redor de invaginações da camada mucosa denominadas criptas (Figura 15.2).

Papilas linguais

Papilas são elevações do epitélio oral e lâmina própria que assumem diversas formas e funções. Existem quatro tipos (ver Figura 15.2): filiformes, fungiformes, foliadas e circunvaladas.

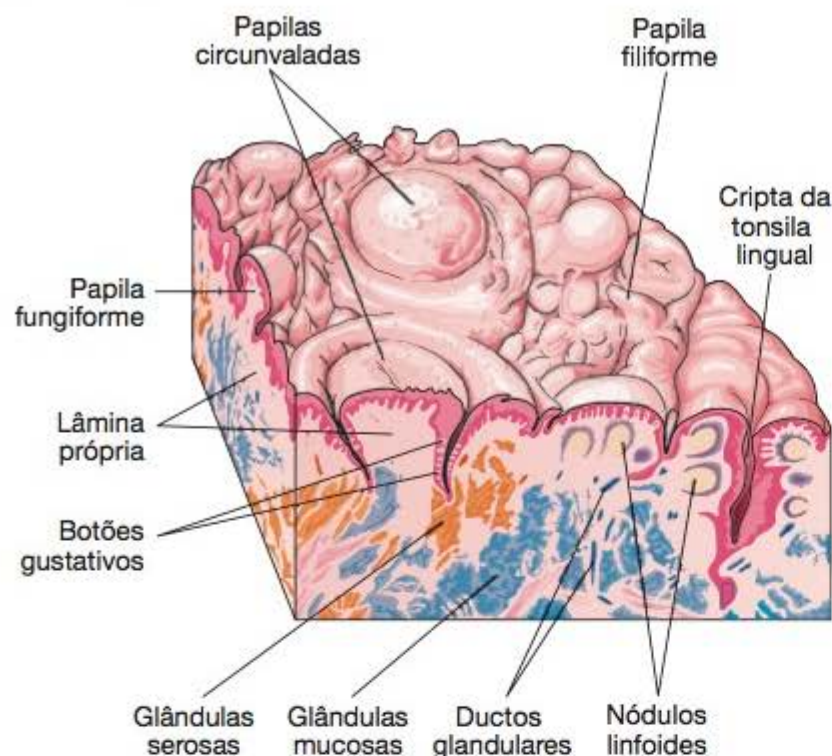



Figura 15.2 Superfície da língua na região próxima ao V lingual, entre as porções anterior e posterior. Note os nódulos linfoides, tonsilas linguais, glândulas e papilas.

As **papilas filiformes** têm um formato cônico alongado, são numerosas e estão sobre toda a superfície dorsal da língua; têm a função mecânica de fricção. Seu epitélio de revestimento, que não contém botões gustativos, é queratinizado.

As **papilas fungiformes** assemelham-se a cogumelos, tendo uma base estreita e uma porção superior mais superficial dilatada e lisa. Essas papilas, que contêm poucos botões gustativos na sua superfície superior, estão irregularmente distribuídas entre as papilas filiformes.

As **papilas foliadas** são pouco desenvolvidas em humanos, porém encontradas em macacos e coelhos. Elas consistem em duas ou mais rugas paralelas separadas por sulcos na superfície dorsolateral da língua, contendo muitos botões gustativos.

As **papilas circunvaladas** são 7 a 12 estruturas circulares grandes, cujas superfícies achatadas se estendem acima das outras papilas. Elas estão distribuídas na região do V lingual, na parte posterior da língua. Numerosas glândulas serosas (**glândulas de von Ebner**) secretam seu conteúdo no interior de uma profunda depressão que circunda cada papila. Esse arranjo similar a um fosso possibilita um fluxo contínuo de líquido sobre uma grande quantidade de botões gustativos ao longo das superfícies laterais dessas papilas. Este fluxo é importante na remoção de partículas de alimentos da adjacência dos botões gustativos, para que eles possam receber e processar novos estímulos. As glândulas serosas também secretam uma lipase que provavelmente previne a formação de uma camada hidrofóbica sobre os botões gustativos, o que poderia prejudicar sua função. Além deste papel local, a **lipase lingual** é ativa no estômago e pode digerir até 30% dos triglicerídios da dieta. Outras glândulas salivares menores de secreção mucosa dispersas pela cavidade oral atuam da mesma maneira que as glândulas serosas associadas às papilas circunvaladas, auxiliando a função de botões gustativos encontrados em outras partes da cavidade oral, como, por exemplo, na porção anterior da língua.

Existem pelo menos cinco qualidades na percepção humana de sabor: salgado, azedo, doce, amargo e o saboroso (*umami*, termo japonês para o sabor do glutamato monossódico). Todas essas qualidades podem ser percebidas em todas as regiões da língua que contêm **botões gustativos**. Esses botões são estruturas em forma de cebola (Figura 15.3), cada uma contendo 50 a 100 células. O botão repousa sobre uma lâmina basal e, em sua porção apical, as células gustativas têm microvilosidades que se projetam por uma abertura denominada poro gustativo. Muitas das células têm função gustativa, enquanto outras têm função de suporte. Células basais indiferenciadas são responsáveis pela reposição de todos os tipos celulares.

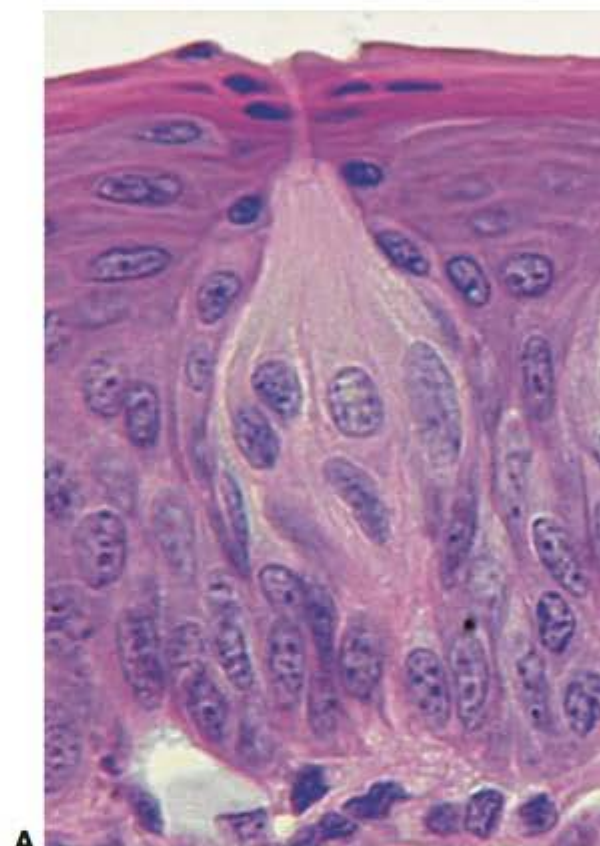
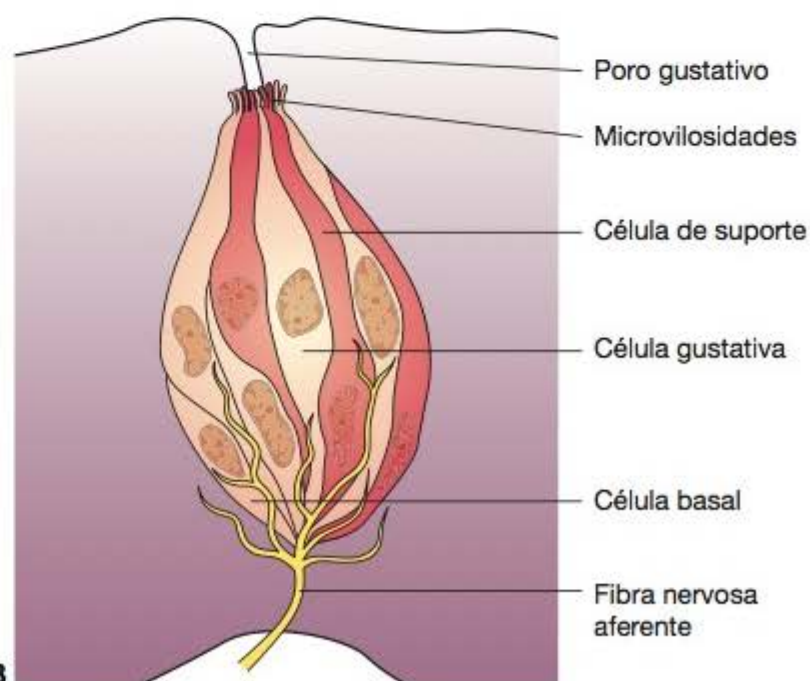



Figura 15.3 Fotomicrografia e esquema de um botão gustativo. O esquema ilustra diversos tipos celulares (células basais, gustativas e de suporte) e fibras nervosas aferentes que, após estímulo, transmitirão a informação sensorial aos neurônios centrais associados à gustação. (Coloração: hematoxilina-eosina. Grande aumento.) (Imagem de M.F. Santos.)

Para saber mais

Substâncias dissolvidas na saliva (gustantes) se difundem pelos poros, interagindo com receptores gustativos (TR1 ou TR2) na membrana superficial e basolateral das células. Esses receptores são acoplados a uma proteína G (gustaducina) e controlam a atividade de canais iônicos, que levam à despolarização das células gustativas, que, por sua vez, liberam neurotransmissores que estimulam fibras nervosas aferentes (Figura 15.3). Acredita-se que cada estímulo gustativo gere um padrão único de atividade envolvendo um alto número de neurônios, o que explicaria a discriminação dos sabores. Os receptores para o sabor azedo pertencem a uma família que se estima ter cerca de 40 a 80 proteínas.

Faringe

A faringe, uma região de transição entre a cavidade oral e os sistemas digestivo e respiratório, forma uma área de comunicação entre a região nasal e a laringe. A faringe é revestida por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado na região contínua ao esôfago e por epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado contendo células caliciformes nas regiões próximas à cavidade nasal.

A faringe contém as tonsilas (descritas no Capítulo 14). A mucosa da faringe também possui muitas glândulas salivares menores de secreção mucosa em sua lâmina própria, composta de tecido conjuntivo. Os músculos constritores e longitudinais da faringe estão localizados mais externamente a esta camada.

Dentes e estruturas associadas

Em humanos adultos normalmente existem **32 dentes permanentes**. Esses dentes estão dispostos em dois arcos bilateralmente simétricos nos ossos maxilar e mandibular, com oito dentes em cada quadrante: dois incisivos, um canino, dois pré-molares e três molares permanentes. Vinte desses dentes permanentes são precedidos por **dentes decíduos** (***de leite***); os restantes (molares permanentes) não têm precursores decíduos.

Cada dente tem uma porção que se projeta acima da **gengiva** – a **coroa** – e uma ou mais **raízes** abaixo da gengiva que unem os dentes aos alojamentos ósseos denominados **alvéolos**, um para cada dente (Figura 15.4). A coroa é recoberta por um tecido mineralizado extremamente duro denominado **esmalte** e as raízes, por outro tecido mineralizado, o **cemento**. Essas duas coberturas se encontram no colo do dente. Localizada mais internamente, imediatamente abaixo do esmalte e do cemento, a **dentina** é outro tecido mineralizado que compõe a maior parte de um dente. Ela circunda um espaço denominado **cavidade pulpar**, preenchido com tecido conjuntivo frouxo muito vascularizado e inervado denominado **polpa dental** (Figura 15.4). A cavidade pulpar contém uma porção coronária (**câmara pulpar**) e uma porção na raiz (**canal radicular**), estendendo-se até o ápice do dente, onde um orifício (**forame apical**) possibilita a entrada e a saída de vasos sanguíneos, linfáticos e nervos da polpa. O **ligamento periodontal** é um tecido conjuntivo com feixes grossos de fibras colágenas inseridos no cemento e no osso alveolar, fixando o dente firmemente no alvéolo.

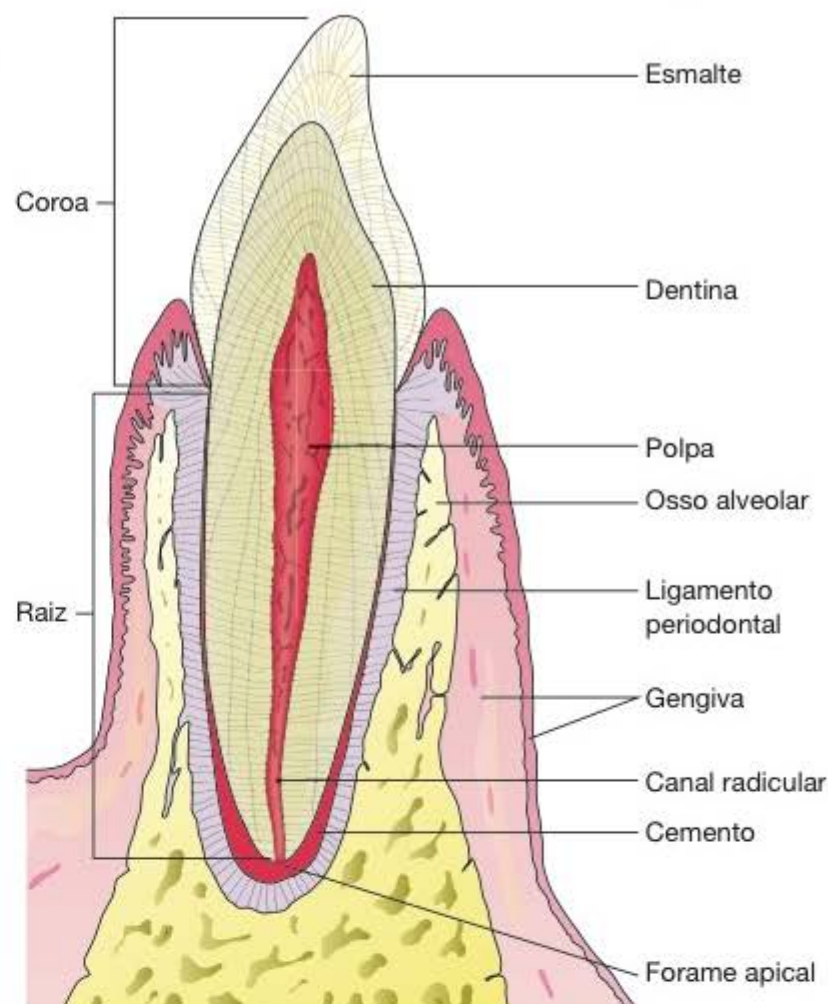



Figura 15.4 Diagrama de corte sagital de um dente incisivo posicionado no osso mandibular. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Leeson TS, Leeson CR: *Histology*, 2nd ed. Saunders, 1970.)

Dentina

A dentina é um tecido mineralizado mais duro que o osso, devido a um conteúdo mais elevado de sais de cálcio (70% do peso seco). É composta principalmente por fibrilas de colágeno tipo I, glicosaminoglicanos, fosfoproteínas, fosfolipídios e sais de cálcio na forma de **cristais de hidroxiapatita**. A matriz orgânica da dentina é secretada pelos **odontoblastos**, células localizadas na periferia da polpa, junto à dentina (Figuras 15.5 e 15.6). O odontoblasto é uma célula alongada que deposita a matriz orgânica apenas sobre a superfície dentinária. Essas células apresentam estrutura de células polarizadas secretoras de proteínas, com grânulos de secreção no citoplasma apical e um núcleo basal. Cada odontoblasto tem uma extensão apical ramificada que penetra perpendicularmente a dentina, percorrendo toda a sua extensão – os **prolongamentos odontoblásticos** (**fibras de Tomes**). Esses prolongamentos tornam-se gradualmente mais longos à medida que a dentina torna-se mais espessa, ocupando canais estreitos denominados **túbulos dentinários**. Esses túbulos ramificam-se intensamente próximo da junção entre dentina e esmalte (Figura 15.6). Os prolongamentos odontoblásticos têm um diâmetro de 3 a 4 μm próximo ao corpo celular, tornando-se cada vez mais delgados em sua porção distal, próximo ao esmalte ou cemento.

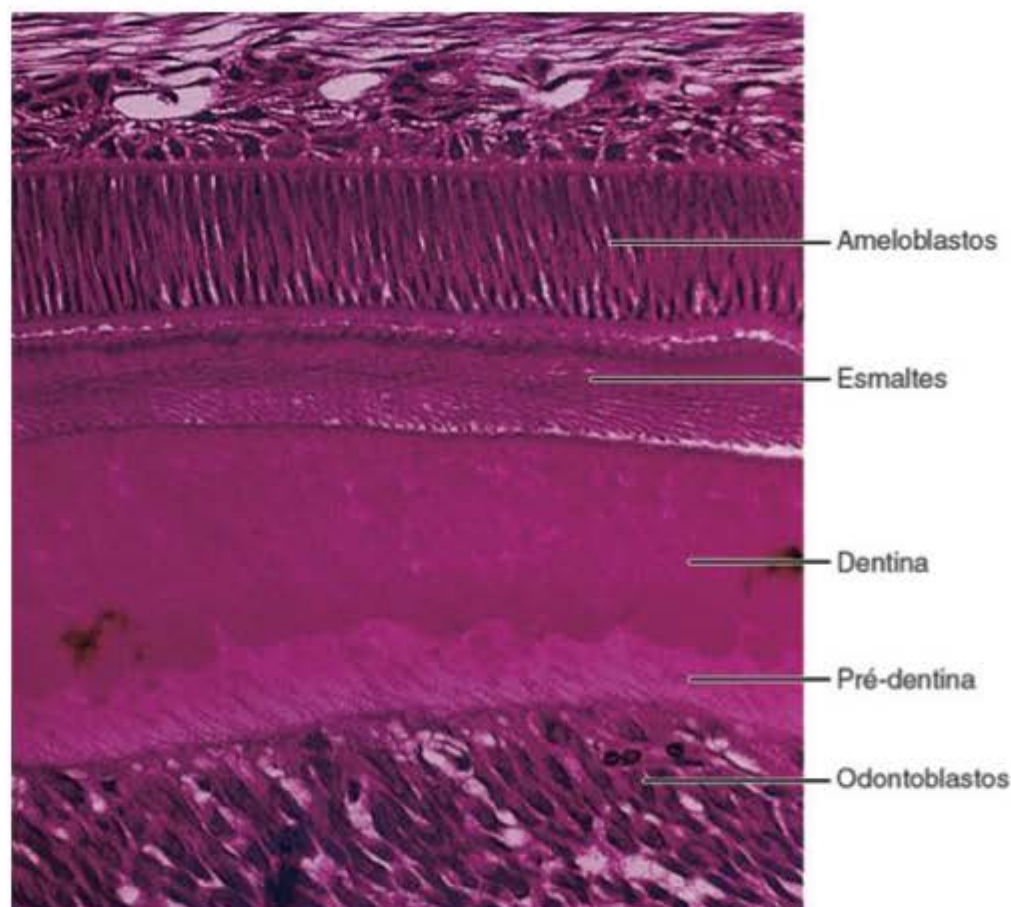



Figura 15.5 A fotomicrografia de um corte de dente imaturo mostra esmalte e dentina. Os ameloblastos (células produtoras de esmalte) e odontoblastos (células produtoras de dentina) estão ambos dispostos em paliçada. (Coloração: pararrosanilina e toluidina. Médio aumento.)

A matriz produzida pelos odontoblastos é inicialmente não mineralizada e denomina-se **pré-dentina** (Figuras 15.5 e 15.6). A mineralização da dentina em desenvolvimento começa quando vesículas circundadas por membrana – as **vesículas da matriz** – aparecem, produzidas pelos odontoblastos. Em virtude de um elevado conteúdo de íons cálcio e fosfato no seu interior, elas facilitam o aparecimento de cristais pequenos de hidroxiapatita que crescem e servem como sítios de nucleação para deposição adicional de minerais sobre as fibrilas colágenas circundantes.

A dentina é sensível a diversos estímulos como calor, frio, trauma e pH ácido, sendo todos esses estímulos percebidos como dor. Embora a polpa seja muito inervada, a dentina contém poucas fibras nervosas amielínicas que penetram os túbulos na sua porção pulpar. De acordo com a teoria hidrodinâmica, os diferentes estímulos podem causar movimento de fluidos no interior do túbulo dentinário, estimulando assim as fibras nervosas localizadas junto aos prolongamentos odontoblásticos.

Histologia aplicada

Diferentemente do osso, a dentina persiste por muito tempo como tecido mineralizado, mesmo após a morte dos odontoblastos. É possível, portanto, manter dentes cuja polpa e odontoblastos tenham sido destruídos por infecção ou trauma. A endodontia (tratamento de canal) remove os restos pulpares do canal radicular. Em dentes adultos, a destruição do esmalte que recobre a coroa por erosão devido ao uso, ou por cáries dentárias, geralmente estimula uma reação nos odontoblastos, levando-os a retomar ou acelerar a síntese de componentes dentinários. Essa reação protege os odontoblastos, distanciando-os da lesão, e pode ser estimulada por medicamentos locais contendo hidróxido de cálcio.

Esmalte

O esmalte é o componente mais duro do corpo humano, consistindo em cerca de 96% de mineral, cerca de 1% de matéria orgânica e 3% de água. Assim como em outros tecidos mineralizados, o componente inorgânico do esmalte é composto principalmente por cristais de hidroxiapatita. Outros íons como estrôncio, magnésio, chumbo e fluoreto, se existentes durante a síntese do esmalte, podem ser incorporados ou adsorvidos pelos cristais.

Apenas durante o desenvolvimento do dente, o esmalte é produzido por células de origem ectodérmica, os **ameloblastos** (Figura 15.5) (a maioria das outras estruturas dentais deriva do mesoderma ou células da crista neural). A matriz orgânica do esmalte não é composta por fibrilas colágenas, mas sim por pelo menos duas classes heterogêneas de proteínas denominadas **amelogeninas** e **enamelinas**. O papel dessas proteínas na organização do componente mineral do esmalte está sob investigação intensa.

O esmalte consiste em colunas alongadas – **prismas do esmalte** – que estão unidas entre si pelo **esmalte interprismático**. Tanto os prismas quanto o esmalte interprismático são formados por cristais de hidroxiapatita; eles diferem apenas na orientação dos cristais. Cada prisma se estende por toda a espessura da camada de esmalte e tem um trajeto sinuoso; o arranjo dos prismas em grupos é muito importante para as propriedades mecânicas do esmalte.

Os ameloblastos (Figura 15.5) são células colunares altas que contêm numerosas mitocôndrias na região abaixo do núcleo. Retículo endoplasmático granuloso e um complexo de Golgi bem desenvolvido são observados acima do

Figura 15.6 A. Fotomicrografia da polpa dental, na qual os fibroblastos são abundantes. Na porção superior estão os odontoblastos, células das quais derivam os prolongamentos que penetram a dentina. A camada de pré-dentina está corada em azul e a dentina, em vermelho. (Coloração: tricrômico de Mallory. Aumentos médio [*acima*] e grande [*abaixo*]). **B.** Fotomicrografia de um corte de dente mostrando os túbulos dentinários, originalmente ocupados pelos prolongamentos dos odontoblastos. *À esquerda:* porção inicial, próxima do esmalte (*acima*). *À direita:* porção média. Os processos ramificam-se em extensões delicadas (*abaixo*). (Grande aumento. Imagens de M.F. Santos.)

núcleo. Cada ameloblasto apresenta uma extensão apical, conhecida como **processo de Tomes**, que tem numerosos grânulos de secreção contendo as proteínas que constituem a matriz do esmalte. Após o término da síntese do esmalte, os ameloblastos formam um epitélio protetor que recobre a coroa até a erupção do dente. Essa função protetora é muito importante na prevenção de vários defeitos do esmalte.

Histologia aplicada

A suscetibilidade dos cristais do esmalte à dissolução em pH ácido é a base da cárie dental. Alguns cristais do esmalte (de fluorapatita, por exemplo) são menos suscetíveis que a hidroxiapatita.

Polpa dental

A polpa dental consiste em tecido conjuntivo frouxo. Seus principais componentes são odontoblastos, fibroblastos e uma matriz que contém fibrilas finas de colágeno e diversos glicosaminoglicanos (Figura 15.6).

A polpa é um tecido altamente vascularizado e inervado. Vasos sanguíneos e fibras nervosas mielinizadas penetram o dente pelo forame apical e ramificam-se. Algumas fibras nervosas perdem suas bainhas de mielina e estendem-se por uma curta distância no interior de túbulos dentinários. As fibras pulpares são sensíveis à dor, única modalidade sensorial reconhecida pelo dente.

Periodonto

O periodonto compreende as estruturas responsáveis por manter o dente nos ossos maxilar e mandibular. Ele consiste em **cemento**, **ligamento periodontal**, **osso alveolar** e **gengiva**.

Cemento

O cemento recobre a dentina radicular e assemelha-se em composição ao tecido ósseo, embora não contenha vasos sanguíneos e sistemas haversianos (Figura 15.7). É mais espesso na região apical da raiz, onde podem ser encontrados os **cementócitos**, células com aspecto de osteócitos. Assim como os osteócitos, essas células ficam enclausuradas em **lacunas**; no entanto, os cementócitos quase não se comunicam entre si através de canalículos e sua nutrição provém principalmente do ligamento periodontal. Assim como no tecido ósseo, o cemento é lábil e reage às forças às quais é submetido com reabsorção de tecido antigo ou produção de novo tecido. A produção contínua de cemento no ápice compensa o desgaste fisiológico dos dentes e mantém um contato próximo entre as raízes dos dentes e seus alvéolos. Comparado ao osso, o cemento tem atividade metabólica mais baixa porque não é irrigado por vasos sanguíneos. Essa característica torna possível a movimentação dos dentes por meio de aparelhos ortodônticos, sem que haja reabsorção radicular significativa.

Figura 15.7 A fotomicrografia de um corte mostra a inserção do dente no osso alveolar via ligamento periodontal. Os vários osteoclastos observados devem-se ao fato de este material ser proveniente de um animal jovem, no qual o osso está em constante remodelação durante o processo de erupção do dente. O ligamento é formado e mantido por fibroblastos dispostos de forma orientada. (Coloração: pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

Ligamento periodontal

O ligamento periodontal é composto por um tipo especial de tecido conjuntivo cujas fibras, arranjadas em feixes grossos (**fibras de Sharpey**), penetram o cemento do dente e as paredes ósseas do alvéolo, possibilitando movimentos limitados do dente. As fibras do ligamento são organizadas para suportar pressões exercidas durante a mastigação, o que evita a transmissão direta da pressão para o osso, um processo que poderia ocasionar reabsorção óssea localizada.

O colágeno do ligamento periodontal apresenta características que lembram aquelas de um tecido imaturo; tem elevado índice de renovação e grande quantidade de colágeno solúvel. O espaço entre os feixes de fibras é ocupado por glicosaminoglicanos.

Histologia aplicada

O elevado índice de renovação do colágeno no ligamento periodontal faz com que processos patológicos que afetam a síntese proteica ou de colágeno – deficiência de vitamina C, por exemplo (escorbuto) – causem atrofia do ligamento. Como consequência, os dentes tornam-se móveis em seus alvéolos e, em casos extremos, se perdem. Essa plasticidade relativa do ligamento periodontal é importante porque possibilita a intervenção ortodôntica, que pode produzir alterações extensas na disposição dos dentes na arcada dentária.

Osso alveolar

O osso alveolar está em contato direto com o ligamento periodontal (Figura 15.7). Trata-se de um tipo de osso imaturo (osso primário) no qual as fibras colágenas não estão arranjadas no padrão lamelar típico do osso adulto. Muitas das fibras colágenas do ligamento periodontal estão dispostas em feixes que penetram este osso e o cemento, formando uma espécie de ponte conectora entre essas duas estruturas. O osso mais próximo das raízes dos dentes forma o osso alveolar. Vasos sanguíneos atravessam o osso alveolar e penetram o ligamento periodontal ao longo da raiz, formando os **vasos perfurantes**. Alguns vasos e nervos dirigem-se ao forame apical da raiz, a fim de penetrar a polpa.

Gengiva

A gengiva é uma membrana mucosa firmemente aderida ao periósteo dos ossos maxilar e mandibular. É composta por epitélio pavimentoso estratificado e lâmina própria contendo numerosas papilas conjuntivas. Uma parte muito especializada desse epitélio, denominada **epitélio juncional**, está unida ao esmalte do dente por meio de uma cutícula que se assemelha a uma lâmina basal espessa. As células epiteliais estão aderidas a esta cutícula por meio de hemidesmossomos. Entre o esmalte e o epitélio localizado acima do epitélio juncional está o **sulco gengival**, com profundidade de até 3 mm, circundando a coroa. Durante o exame clínico, a medida desta profundidade do sulco gengival é muito importante e pode indicar a existência de doença periodontal.

▸ Esôfago

O **esôfago** é um tubo muscular cuja função é transportar o alimento da boca para o estômago. De modo geral, o esôfago contém as mesmas camadas que o resto do trato digestivo (Figura 15.1). A mucosa esofágica é revestida por um epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado (Figura 15.8). Na lâmina própria da região próxima do estômago existem grupos de glândulas, as **glândulas esofágicas da cárdia**, que secretam muco. Na submucosa também existem grupos de glândulas secretoras de muco, as **glândulas esofágicas**, cuja secreção facilita o transporte de alimento e protege a mucosa (Figura 15.8). Na porção proximal do esôfago a camada muscular consiste exclusivamente em fibras estriadas esqueléticas (esfíncter superior, importante para a deglutição); na porção média, há uma mistura de musculatura estriada esquelética e lisa; na porção distal, há células musculares lisas (não se define um esfíncter anatômico, apenas funcional). Somente a porção do esôfago que está na cavidade peritoneal é recoberta por uma membrana serosa. O restante é envolvido por uma camada de tecido conjuntivo, a adventícia, que se mistura com o tecido conjuntivo circundante.

▸ Estômago

O estômago é responsável pela digestão parcial dos alimentos e secreção de enzimas e hormônios (**funções exócrinas e endócrinas**). Trata-se de um segmento dilatado do trato digestivo, cuja função principal é transformar o bolo alimentar em uma massa viscosa (**quimo**) por meio da atividade muscular e química. A digestão química se deve a: continuação da digestão de carboidratos iniciada na boca; adição de um fluido ácido (**HCl**) ao alimento ingerido; digestão parcial de proteínas (ação da **pepsina**); digestão parcial de triglicerídios (lipases gástrica e lingual). O estômago também produz o **fator intrínseco** (ver adiante) e hormônios.

No estômago são identificadas quatro regiões: **cárdia**, **fundo**, **corpo** e **piloro** (ou **antro**) (Figura 15.9). As regiões do fundo e corpo apresentam estrutura microscópica idêntica e, portanto, apenas três regiões são consideradas histologicamente. As camadas mucosa e submucosa do estômago não distendido repousam sobre dobras direcionadas longitudinalmente. Quando o estômago está distendido pela ingestão de alimentos, essas dobras se achatam.

▪ Mucosa

A mucosa gástrica é formada por **epitélio glandular**, cuja unidade secretora é tubular e ramificada e desemboca na superfície, em uma área denominada **fosseta gástrica** (Figura 15.9). Em cada região do estômago, as glândulas apresentam morfologia característica. Todo o epitélio gástrico está em contato com o tecido conjuntivo frouxo (**lâmina própria**), que contém células musculares lisas e células linfoides. Separando a mucosa da submucosa adja-

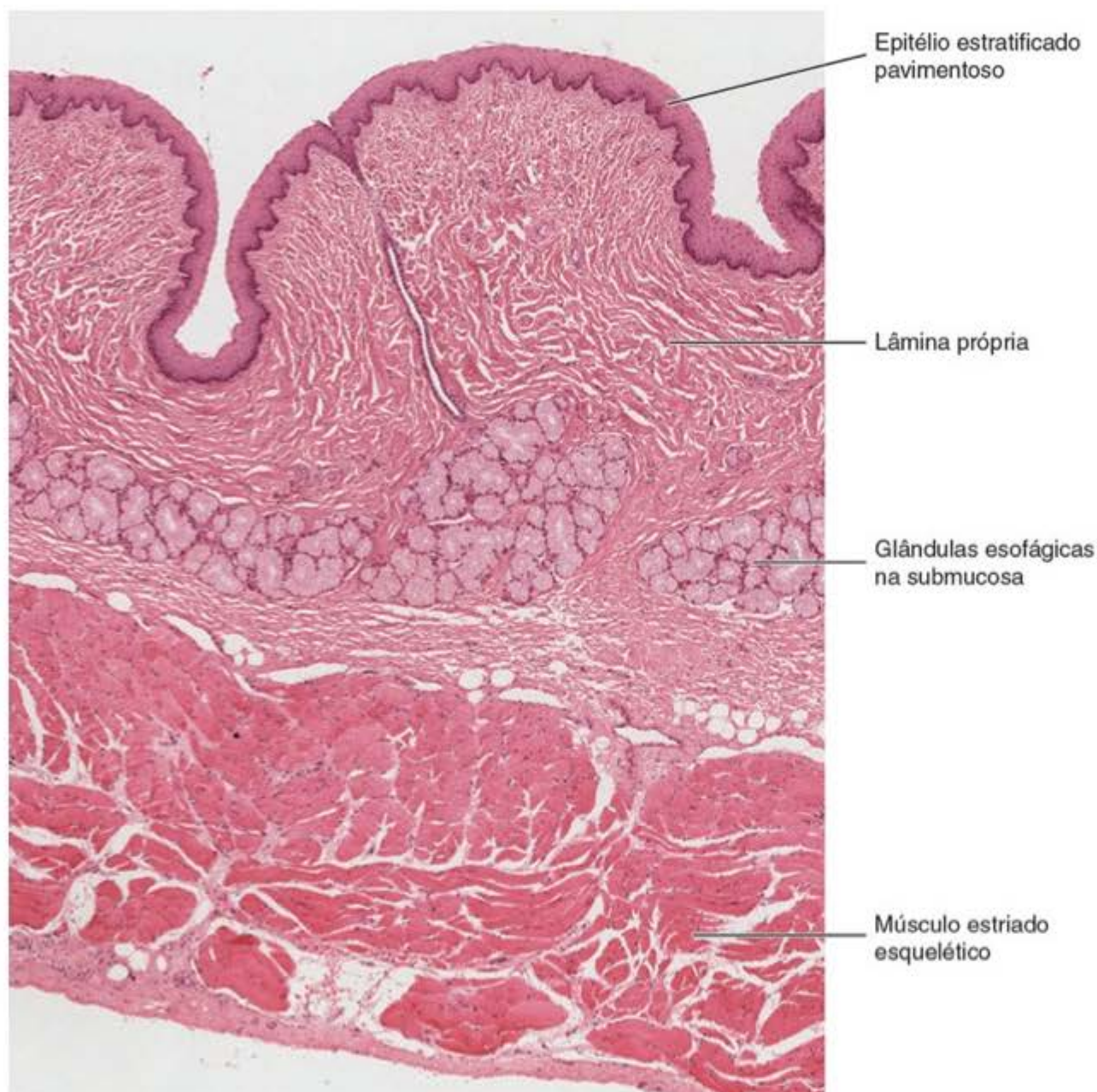



Figura 15.8 Fotomicrografia de um corte na região proximal do esôfago. Glândulas mucosas são verificadas na submucosa; observa-se músculo estriado na camada muscular. (Imagem de P. Gama. Coloração: hematoxilina-eosina. Pequeno aumento.)

cente existe uma camada de músculo liso, a **muscular da mucosa** (Figuras 15.9 e 15.10).

Quando a superfície luminal do estômago é observada ao microscópio em pequeno aumento, numerosas invaginações do epitélio de revestimento são vistas; são as aberturas das fossetas gástricas.

O epitélio que recobre a superfície do estômago e reveste as fossetas é colunar simples, e todas as células secretam muco alcalino (Figuras 15.9 a 15.11), composto por água (95%), glicoproteínas e lipídios. O bicarbonato, também secretado por essas células, forma um gradiente de pH que varia de 1 (porção luminal) a 7 (superfície celular). A parte do muco que está firmemente aderida ao glicocálice das células epiteliais é muito efetiva na proteção, enquanto a parte menos aderida (luminal) é mais solúvel, sendo parcialmente digerida pela pepsina e misturada com o conteúdo luminal. Assim, o muco forma uma espessa camada que protege as células da acidez do estômago.

As junções de oclusão entre as células superficiais e da fosseta também participam da barreira de proteção na mucosa gástrica. Finalmente, a rede de vasos na lâmina própria e na submucosa possibilita a nutrição e a remoção de metabólitos tóxicos das células mucosas superficiais, e dessa maneira funciona como mais um fator de proteção.

Assim como o ácido hidroclorídrico (HCl), a pepsina e as lipases (lingual e gástrica) também devem ser consideradas como fatores endógenos de agressão à mucosa de revestimento do estômago.

Histologia aplicada

Diversos fatores exógenos de agressão podem desorganizar a camada epitelial e levar à irritação (gastrite) e ulceração, como, por exemplo: estresse emocional, fatores psicossomáticos, substâncias ingeridas, como fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, etanol, cigarro, hiperosmolaridade na dieta e alguns microrganismos (p. ex., *Helicobacter pylori*). A bactéria *H. pylori* é o principal fator indutor de úlceras gástricas na região do antro pilórico. Sua ação ocorre pela produção de amônia (fase ativa), seguida da invasão da camada de muco e adesão à membrana celular (fase estacionária), o que possibilita a nutrição e a replicação da bactéria (fase de colonização). A morte das células superficiais gástricas leva à ulceração hemorrágica, com rompimento de capilares da lâmina própria. A maior parte dos portadores de *H. pylori* é assintomática ou afetada por gastrite leve. Processos que habilitam a mucosa gástrica a reparar (ou restituir) rapidamente lesões superficiais impostas por diversos fatores desempenham papel muito importante no mecanismo de defesa.

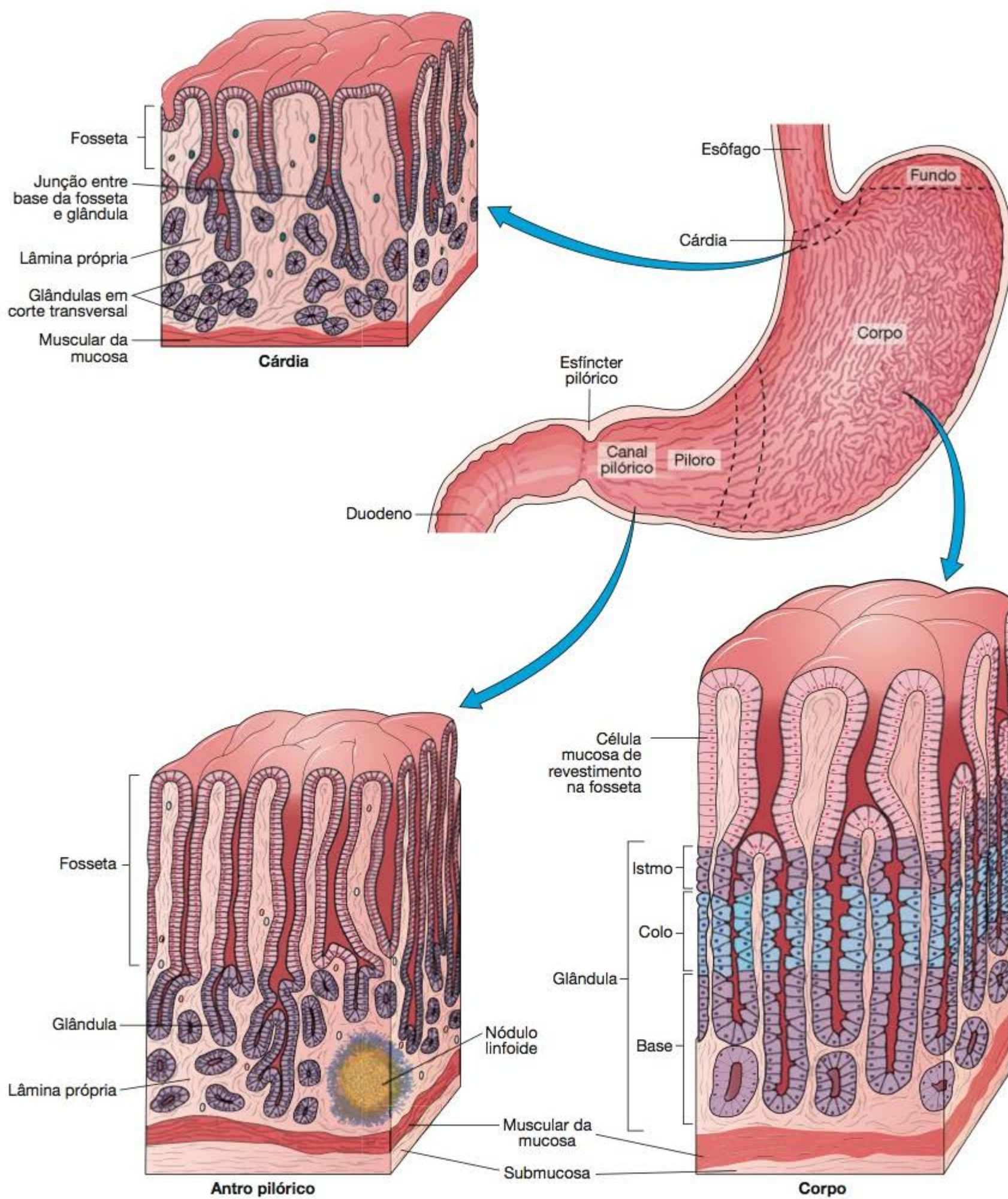



Figura 15.9 Regiões do estômago e sua estrutura histológica.

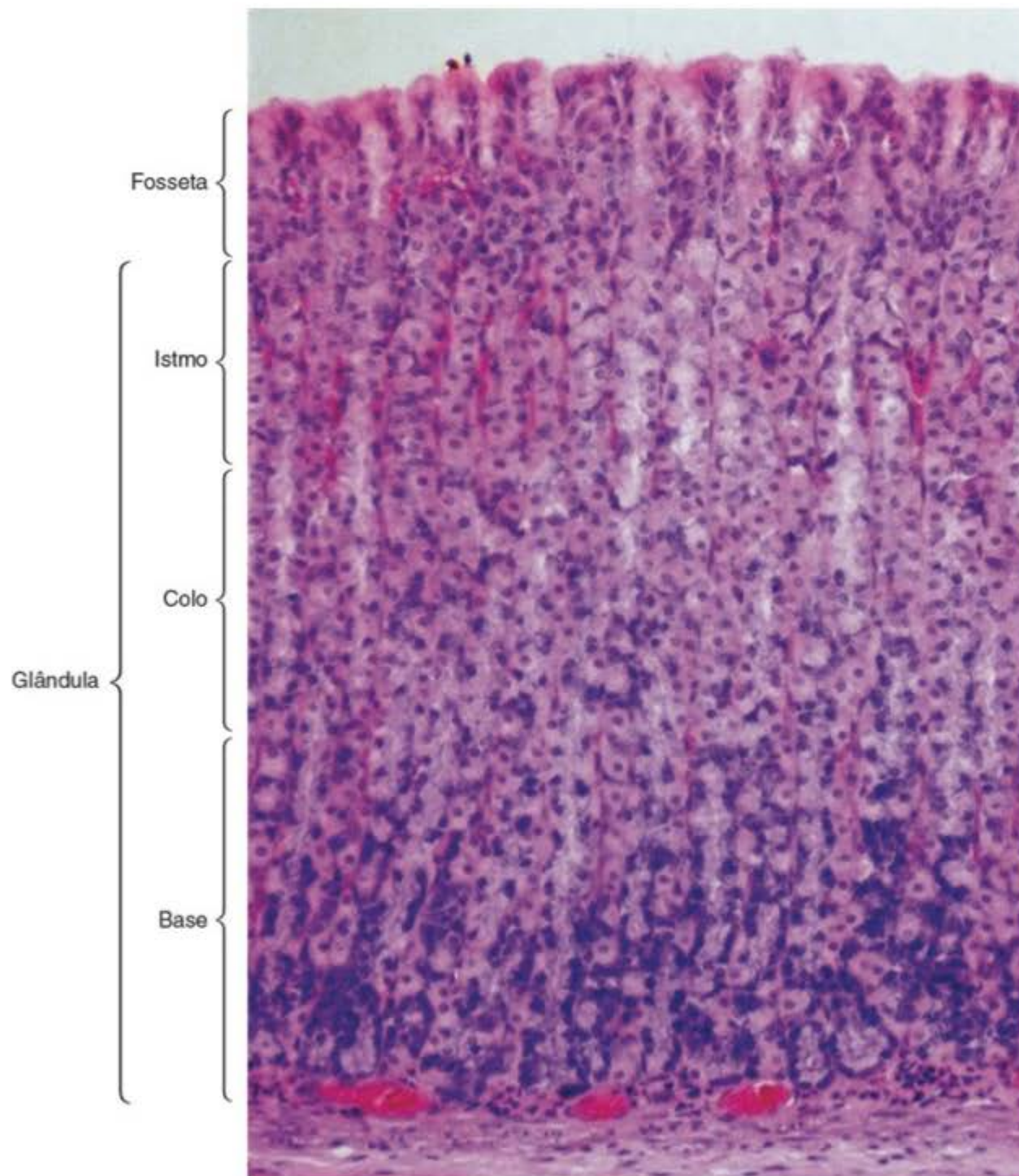



Figura 15.10 Fotomicrografia de um corte de estômago mostrando as glândulas gástricas na região do corpo. Observe o epitélio superficial secretor de muco. Células parietais (eosinófilas) predominam nas regiões do istmo e colo da glândula; células zimogênicas (basófilas) predominam na base da glândula. (Coloração: hematoxilina-eosina. Pequeno aumento. Imagem de P. Gama.)

Regiões do estômago

Cárdia

A cárdia é uma banda circular estreita, com cerca de 1,5 a 3,0 cm de largura, na transição entre o esôfago e o estômago (Figura 15.9). Sua mucosa contém glândulas tubulares simples ou ramificadas, denominadas glândulas da cárdia. As porções terminais dessas glândulas são frequentemente enoveladas, com lúmen amplo. Muitas das células secretoras produzem muco e lisozima (uma enzima que destrói a parede de bactérias), mas algumas poucas células parietais produtoras de H^+ e Cl^- (que formarão HCl no lúmen) também podem ser encontradas.

Fundo e corpo

A mucosa nas regiões do fundo e corpo está preenchida por glândulas tubulares, das quais três a sete abrem-se em cada fosseta gástrica. As glândulas contêm três regiões distintas: **istmo**, **colo** e **base** (Figura 15.9). A distribuição dos diferentes tipos celulares epiteliais nas glândulas gástricas não é uniforme (Figuras 15.9 e 15.10). O istmo tem **células mucosas** em diferenciação que substituirão as células da fosseta e as superficiais, **células-tronco** e **células parietais (oxínticas)**. O colo contém **células-tronco, mucosas do colo** (diferentes das mucosas do istmo e da superfície) e **parietais** (oxínticas); a base das glândulas contém principalmente células parietais e **zimogênicas (principais)** (Figura 15.10). Células **enteroendócrinas** estão distribuídas pelo colo e pela base das glândulas.

Células-tronco

Encontradas em pequena quantidade na região do istmo e colo, as células-tronco são colunares baixas com núcleos ovais próximos da base das células. Estas células apresentam uma elevada taxa de mitoses. Algumas células já comprometidas com a linhagem de células superficiais

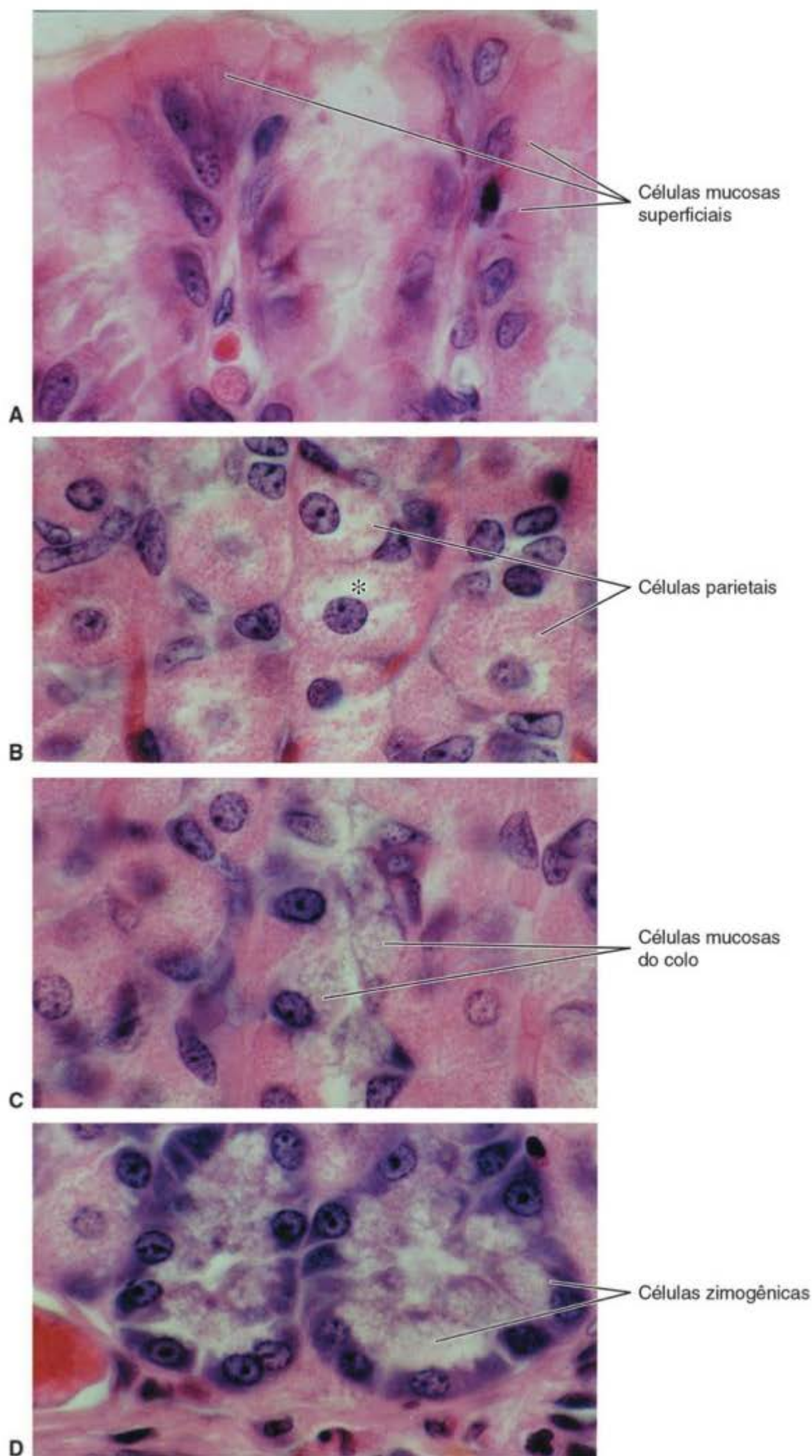



Figura 15.11 Fotomicrografias dos diferentes tipos celulares da mucosa gástrica. **A.** Células mucosas superficiais, responsáveis pelo revestimento e secreção de muco. **B.** Células parietais, produtoras de HCl. Observe o canalículo aberto (*) e a quantidade de mitocôndrias. **C.** Células mucosas do colo, responsáveis pela produção de muco na porção glandular. Observe como estão entremeadas a células parietais. **D.** Células zimogênicas, produtoras de pepsinogênio. (Coloração: hematoxilina-eosina. Grande aumento.) (Imagens de P. Gama.)

migram nesta direção (incluindo a fosseta) para repor as células mucosas, que se renovam a cada 4 a 7 dias. Outras células-filhas migram mais profundamente nas glândulas e se diferenciam em células mucosas do colo ou parietais, zimogênicas ou enteroendócrinas. Essas células são repostas muito mais lentamente que as células mucosas superficiais (Figura 15.37).

Células mucosas do colo

Essas células são observadas agrupadas ou isoladamente entre as células parietais no colo das glândulas gástricas (Figura 15.11). Elas têm formato irregular, com os núcleos na base das células e os grânulos de secreção próximos da superfície apical. O tipo de mucina secretada é diferente daquela proveniente das células epiteliais mucosas da superfície e tem inclusive propriedades antibióticas.

Células parietais (oxínticas)

Células parietais são observadas principalmente no istmo e colo das glândulas gástricas e são mais escassas na base. São células arredondadas ou piramidais, com um núcleo esférico que ocupa posição central e citoplasma intensamente eosinofílico (Figuras 15.11). As características mais marcantes observáveis ao microscópio eletrônico em células que estão secretando ativamente são a abundância de mitocôndrias (eosinofílicas) e a invaginação circular profunda da membrana plasmática apical, formando um **canalículo intracelular** (Figuras 15.11 a 15.13). Na célula em repouso, muitas estruturas tubulovesiculares podem ser observadas na região apical logo abaixo da membrana plasmática (*à esquerda*, na Figura 15.13). Nesta fase a célula contém poucos microvilos. Quando estimulada a produzir H^+ e Cl^-, as estruturas tubulovesiculares se fundem com a membrana celular para formar o canalículo e mais microvilos (MV na Figura 15.12), provendo assim um aumento generoso na superfície da membrana celular (Figura 15.13, *à direita*).

A atividade secretora de células parietais é estimulada por vários mecanismos, como o estímulo parassimpático (terminações nervosas colinérgicas), histamina e um polipeptídio denominado **gastrina**. Gastrina e histamina são

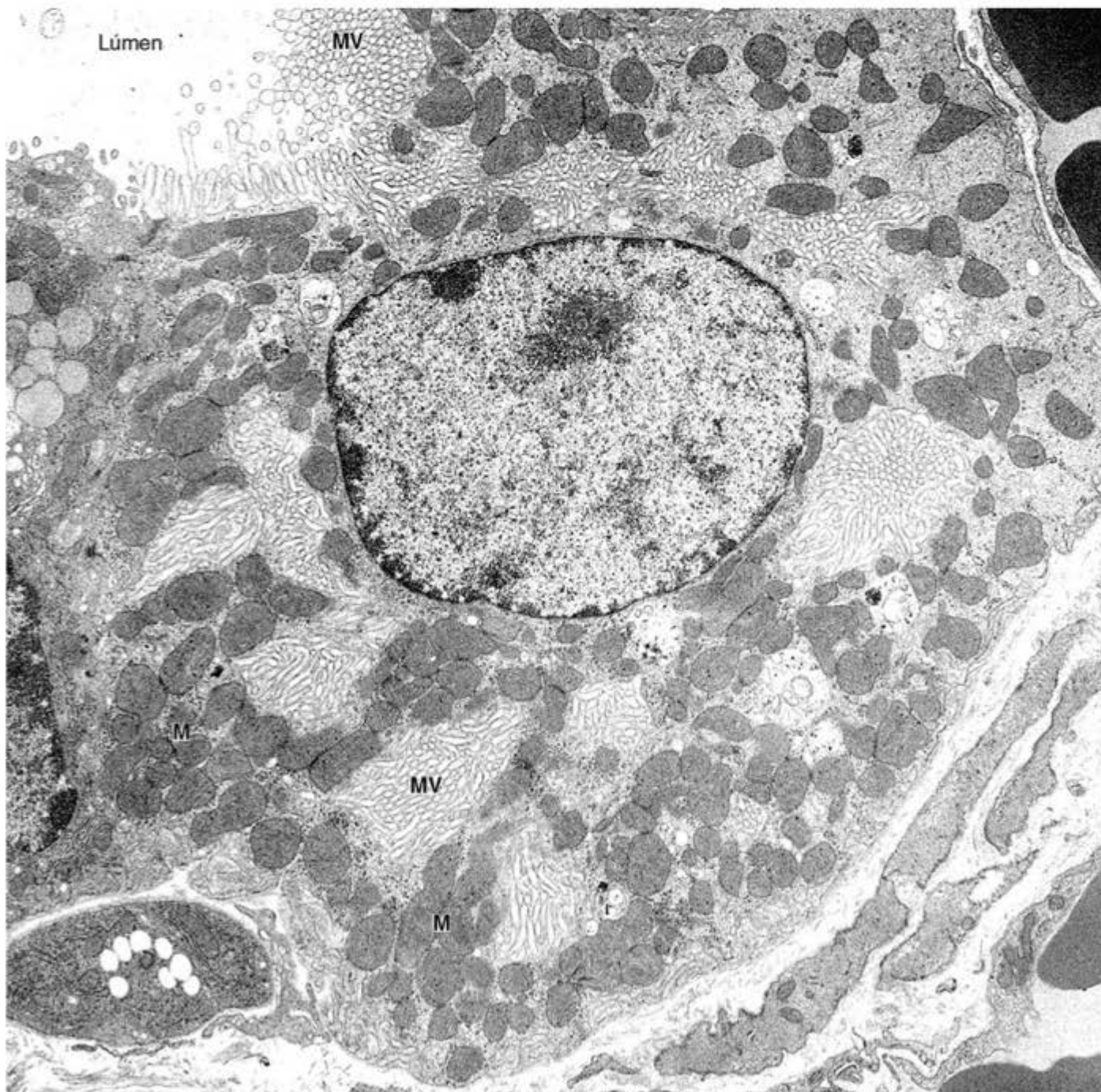



Figura 15.12 Micrografia eletrônica de uma célula parietal parcialmente ativada. Observe os microvilos (MV) salientando-se no canalículo intracelular e a grande quantidade de mitocôndrias (M). (10.200×. Cortesia de S. Ito.)

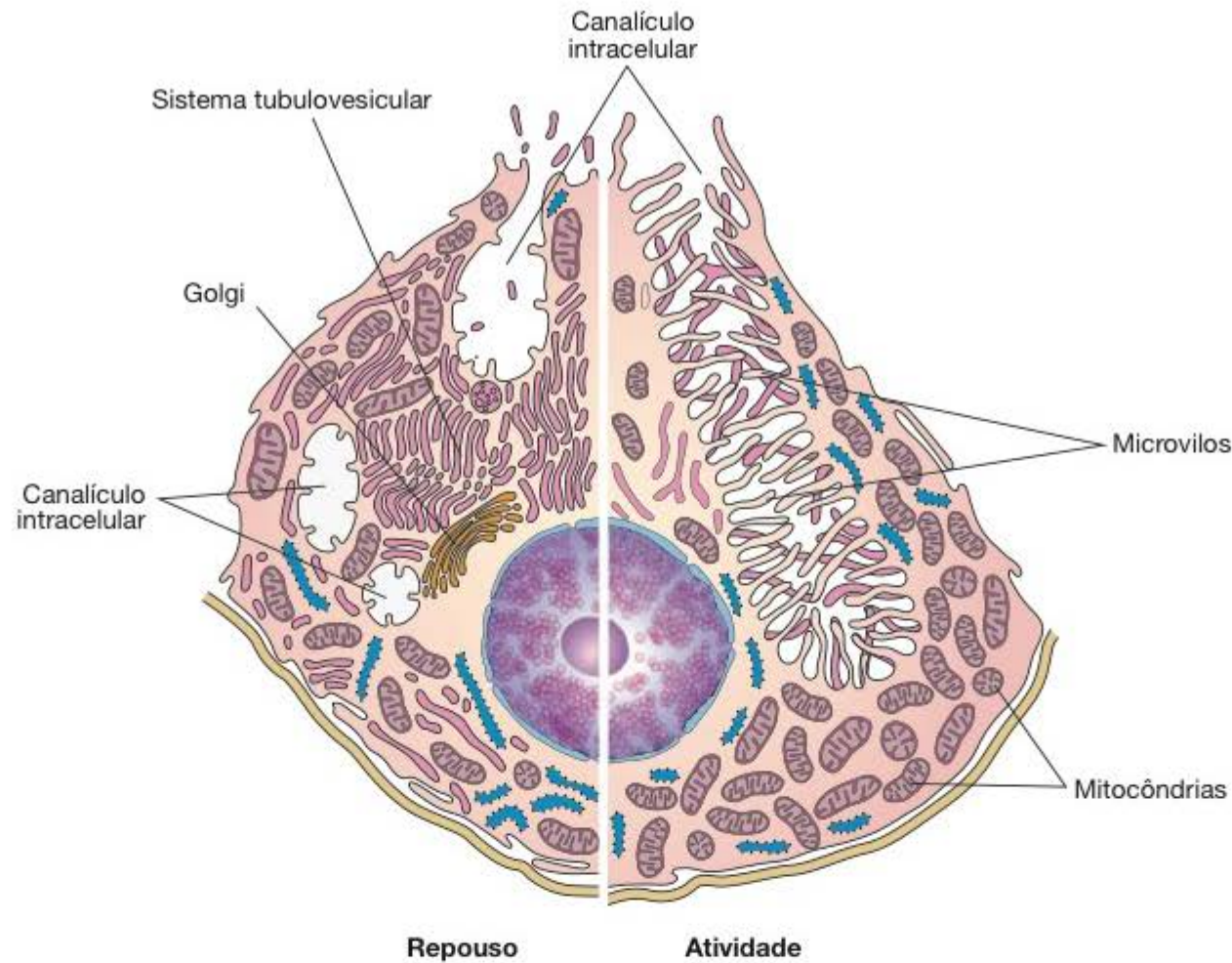



Figura 15.13 O diagrama composto de uma célula parietal mostra as diferenças estruturais existentes entre uma célula em repouso (*esquerda*) e uma célula ativa (*direita*). Note que as estruturas tubulovesiculares no citoplasma da célula em repouso se fundem para formar os microvilos que preenchem o canalículo intracelular. (Adaptada de Ito S, Schofield GC. *J Cell Biol* 1974;63:364.)

Para saber mais

Células parietais transportam H^+ e Cl^-, que no ambiente luminal compõem o ácido clorídrico, 0,16 mol/ℓ, e produzem também cloreto de potássio, 0,07 mol/ℓ; traços de outros eletrólitos e fator gástrico intrínseco (ver adiante). O íon H^+ origina-se da dissociação do H_2CO_3 (ácido carbônico) produzido pela ação da enzima anidrase carbônica, uma enzima abundante nas células parietais. Uma vez produzido, o H_2CO_3 se dissocia no citoplasma, formando H^+ e HCO_3^- (Figura 15.14). A célula ativa também secreta KCl para o canalículo, que se dissocia em K^+ e Cl^-; e o K^+ é trocado por H^+ pela ação da bomba H^+/K^+ ATPase, enquanto o Cl^- forma HCl. A existência de mitocôndrias abundantes nas células parietais indica que seus processos metabólicos, particularmente o bombeamento de H^+/K^+, consomem muita energia.

Histologia aplicada

Em casos de gastrite atrófica, tanto células parietais quanto zimogênicas são muito menos numerosas, e o suco gástrico apresenta pouca ou nenhuma atividade de ácido ou pepsina. Em humanos, células parietais são produtoras do fator intrínseco, uma glicoproteína que se liga avidamente à vitamina B_{12}. Em outras espécies, no entanto, o fator intrínseco pode ser produzido por outras células.

O complexo de vitamina B_{12} e fator intrínseco é absorvido por pinocitose pelas células do íleo – o que explica por que a perda do fator intrínseco pode levar à deficiência de vitamina B_{12}. Esta condição resulta em um distúrbio no mecanismo de formação de hemácias conhecido como anemia perniciosa, geralmente causada por gastrite atrófica. Em certa porcentagem dos casos, a anemia perniciosa parece ser uma doença autoimune porque anticorpos contra proteínas da célula parietal são frequentemente detectados no sangue de portadores desta doença.

potentes estimulantes da produção de ácido clorídrico, sendo ambos secretados pela mucosa gástrica. A gastrina também apresenta um efeito trófico na mucosa gástrica, estimulando o seu crescimento.

Células zimogênicas (principais)

Células zimogênicas predominam na região basal das glândulas gástricas (Figuras 15.10 e 15.11) e apresentam todas as características de células que sintetizam e exportam proteínas. Sua basofilia deve-se ao retículo endoplasmático granuloso abundante. Os grânulos em seu citoplasma contêm uma proenzima, o **pepsinogênio**. O pepsinogênio é rapidamente convertido na enzima proteolítica **pepsina** após ser secretado no ambiente ácido do estômago. Há sete pepsinas diferentes no suco gástrico humano, e todas ativas em pH menor que 5. Em humanos, as células zimogênicas também produzem a enzima **lipase**.

Células enteroendócrinas

Células enteroendócrinas são encontradas principalmente próximas da base das glândulas gástricas (Figuras 15.15). Diversos hormônios são secretados ao longo do trato gastrintestinal (Tabela 15.1). Na região do corpo do estômago, a **5-hidroxitriptamina** (serotonina) e a **ghrelina** são os principais produtos de secreção. No antro, a **gastrina** (células G) constitui o principal hormônio secretado, e é essencial para diversas funções gástricas.

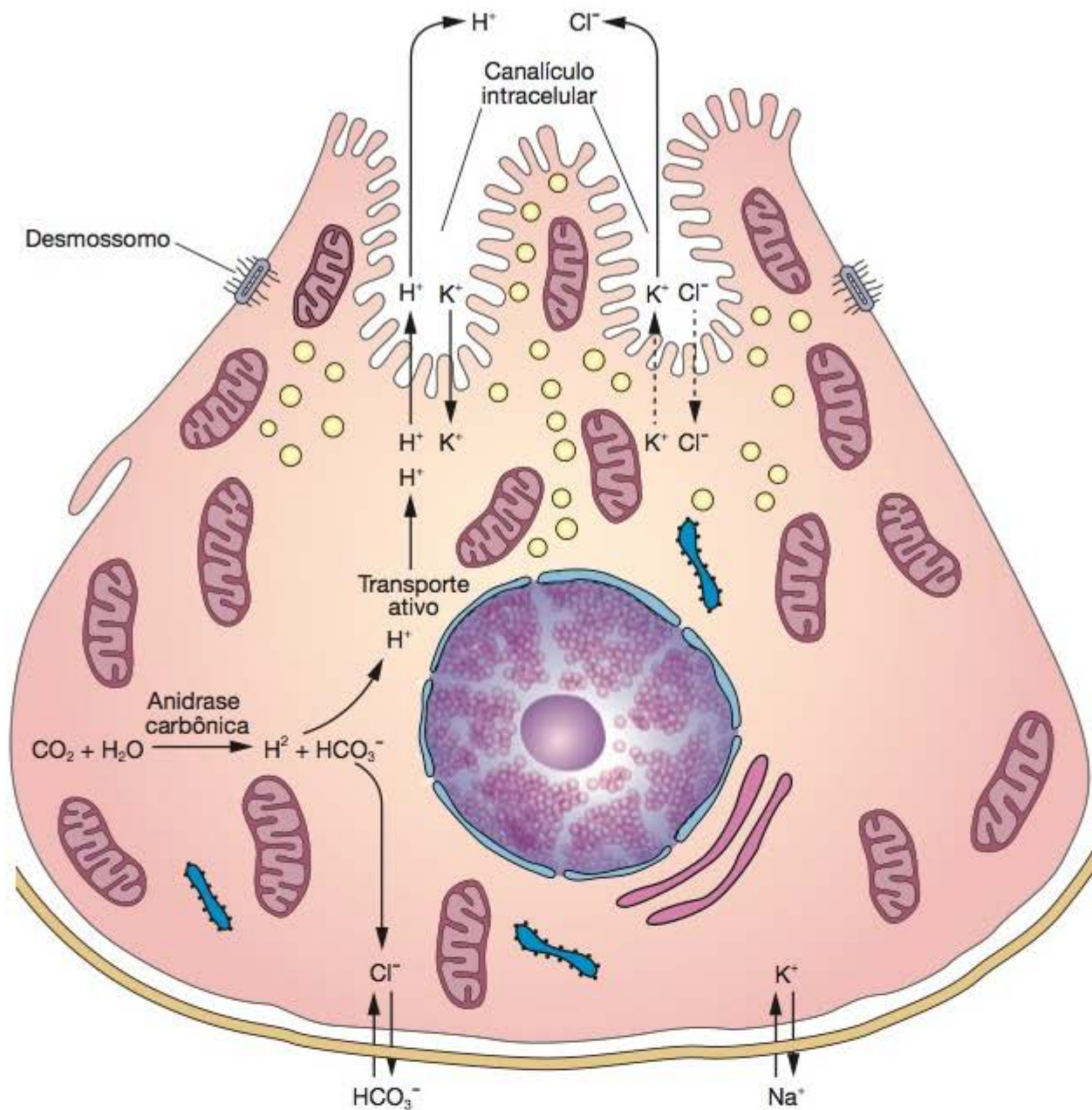



Figura 15.14 O diagrama da célula parietal mostra os principais passos na síntese do ácido clorídrico. Sob a ação da enzima anidrase carbônica, CO_2 e água produzem o ácido carbônico (H_2CO_3). Este ácido dissocia-se em um íon bicarbonato (HCO_3^-) e um próton H^+, o qual é bombeado para o lúmen do estômago em troca de um potássio (K^+), por meio de uma ATPase H^+/K^+ (bomba gástrica). A célula ativada transporta KCl passivamente; o K^+ é trocado pelo H^+, enquanto o Cl^- é importante para a formação do HCl. A elevada concentração intracelular de K^+ é mantida pela bomba de Na^+/K^+ localizada na membrana basal. O íon bicarbonato é trocado pelo Cl^- na membrana basal e retorna ao sangue, sendo responsável por uma elevação detectável no pH sanguíneo durante a digestão. Esse íon é utilizado pelas células mucosas superficiais para síntese do muco protetor da parede do estômago.

Piloro (antro pilórico)

O piloro (do grego, porteiro) contém fossetas gástricas profundas, nas quais as **glândulas pilóricas** tubulosas simples ou ramificadas se abrem. Comparada à região da cárdia, a região pilórica apresenta fossetas mais longas e glândulas mais curtas (Figura 15.16). Essas glândulas secretam muco, assim como quantidades apreciáveis da enzima lisozima. A região pilórica contém muitas **células G**, intercaladas com células mucosas. Estímulo parassimpático, presença de aminoácidos e aminas no lúmen, bem como distensão da parede do estômago, estimulam diretamente a atividade das células G, que liberam gastrina, a qual, por sua vez, ativa a produção de ácido pelas células parietais.

Outras camadas do estômago

A **submucosa** é composta por tecido conjuntivo moderadamente denso que contém vasos sanguíneos e linfáticos; além das células em geral encontradas no tecido conjuntivo, está infiltrada por células linfoides e macrófagos. As camadas **musculares** são compostas por fibras musculares lisas orientadas em três direções principais. A camada externa é longitudinal, a média é circular e a interna é oblíqua. No piloro, a camada média encontra-se muito mais espessa para formar o **esfíncter pilórico**. O estômago é revestido por uma membrana **serosa** delgada.

▶ Intestino delgado

O intestino delgado é o sítio terminal de digestão dos alimentos, absorção de nutrientes e secreção endócrina.

Os processos de digestão são completados no intestino delgado, no qual os nutrientes (produtos da digestão) são absorvidos pelas células epiteliais de revestimento. O intestino delgado é relativamente longo – aproximadamente 5 m – e consiste em três segmentos: **duodeno**, **jejuno** e **íleo** (Figura 15.31), os quais apresentam muitas características em comum que serão discutidas em conjunto. O

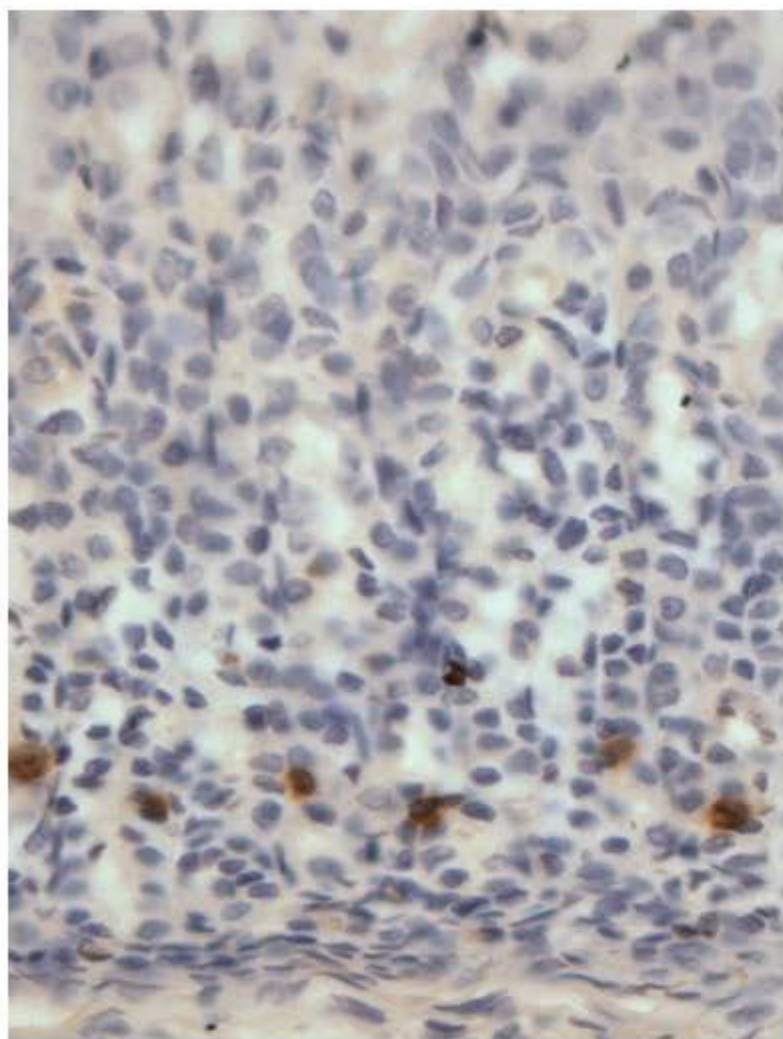



Figura 15.15 Fotomicrografia de um corte da mucosa gástrica submetido à imuno-histoquímica para localização de células X/A *like* produtoras de ghrelina. (Pequeno m;edio aumento.) (Imagem de N.M. Bittar-Rodrigues e P. Gama.)

Tabela 15.1 ▪ Principais células enteroendócrinas do trato digestivo.

Tipo celular e localização	Hormônio produzido	Efeito principal
G – estômago (piloro)	Gastrina	Estimula a secreção gástrica ácida
S – intestino delgado	Secretina	Secreção pancreática rica em bicarbonato (alcalina) e em água
K – intestino delgado	Polipeptídio inibidor gástrico (GIP)	Inibe a secreção de HCl pelo estômago; estimula a secreção de insulina
L – intestino delgado	Glicentina (similar ao glucagon – GLP1)	Inibe a secreção de HCl pelo estômago; estimula a secreção de insulina
I – intestino delgado	Colecistoquinina (CCK)	Secreção de enzimas pancreáticas. Contração da vesícula biliar
D – estômago (piloro), duodeno	Somatostatina	Inibição localizada de outras células enteroendócrinas e da proliferação celular gástrica
Mo – intestino delgado	Motilina	Aumenta a motilidade intestinal
EC – trato digestivo	Serotonina, substância P	Aumenta a motilidade intestinal
D_1 – trato digestivo	Polipeptídio intestinal vasoativo (VIP)	Eliminação de água e íons. Aumenta a motilidade intestinal
X/A *like* – preferencialmente no estômago	Ghrelina (*Gh-relin*)	Estimula a liberação do hormônio do crescimento; aumenta o apetite e a ingestão alimentar (hormônio orexigênico)

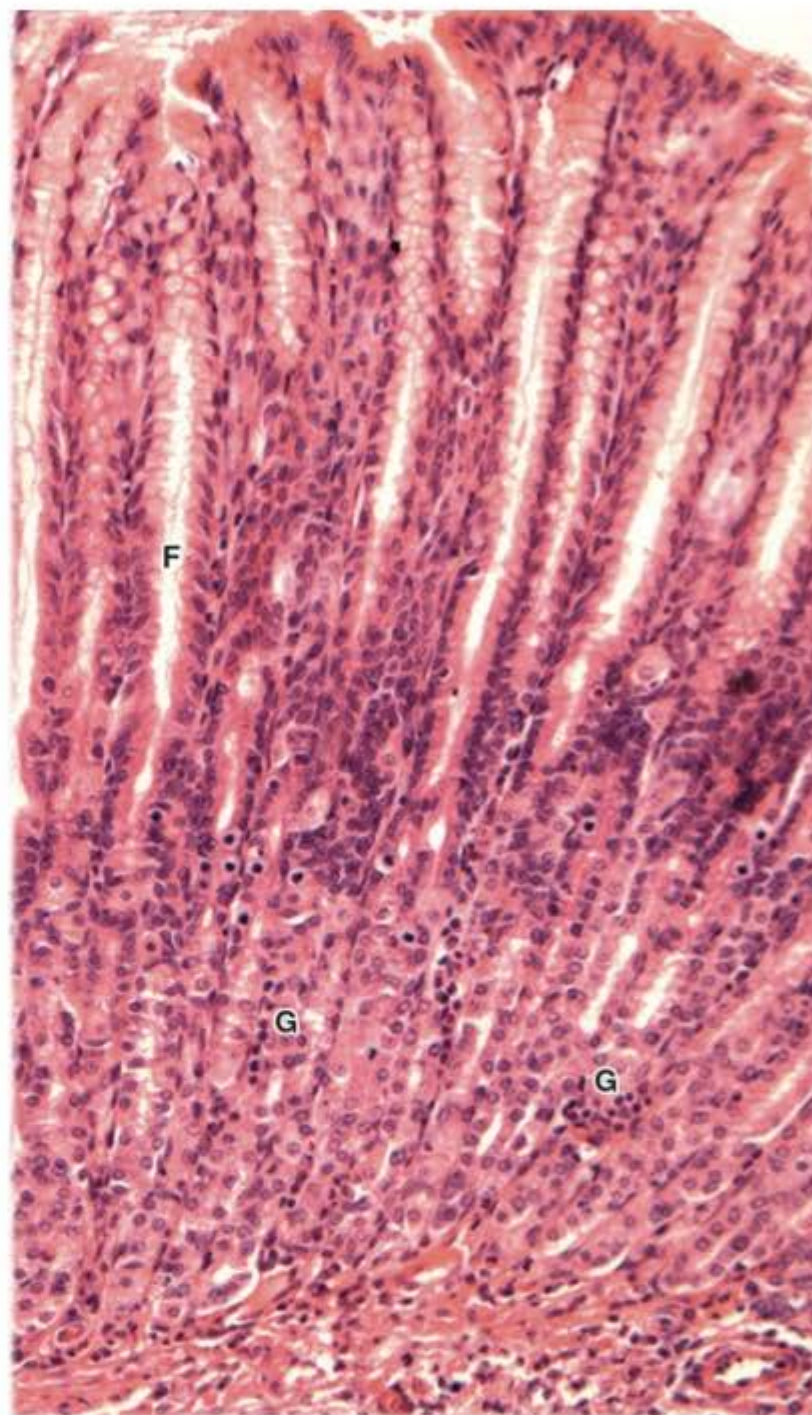



Figura 15.16 Fotomicrografia de um corte da região do antro pilórico do estômago. Observe as fossetas gástricas profundas (F) com glândulas curtas (G). (Coloração: hematoxilina-eosina. Pequeno aumento.) (Imagem de P. Gama.)

comprimento do órgão é um dos fatores importantes para o aumento de superfície de contato com o bolo alimentar, como será discutido a seguir.

▪ Camada mucosa

A parede do intestino delgado apresenta várias estruturas que ampliam sua superfície, aumentando assim a área disponível para absorção de nutrientes. Quando observado a olho nu, o revestimento do intestino delgado apresenta uma série de pregas permanentes, ***plicae circularis***, em forma semilunar, circular ou espiral, que consistem em dobras da mucosa e submucosa. Essas pregas são mais desenvolvidas no jejuno e, embora sejam frequentemente observadas no duodeno e íleo, não são características desses órgãos. Na camada mucosa, as **vilosidades intestinais** ou **vilos** são projeções alongadas formadas pelo epitélio e lâmina própria, com cerca de 0,5 a 1,5 mm de comprimento (Figuras 15.17 e 15.18). No duodeno têm forma de folhas,

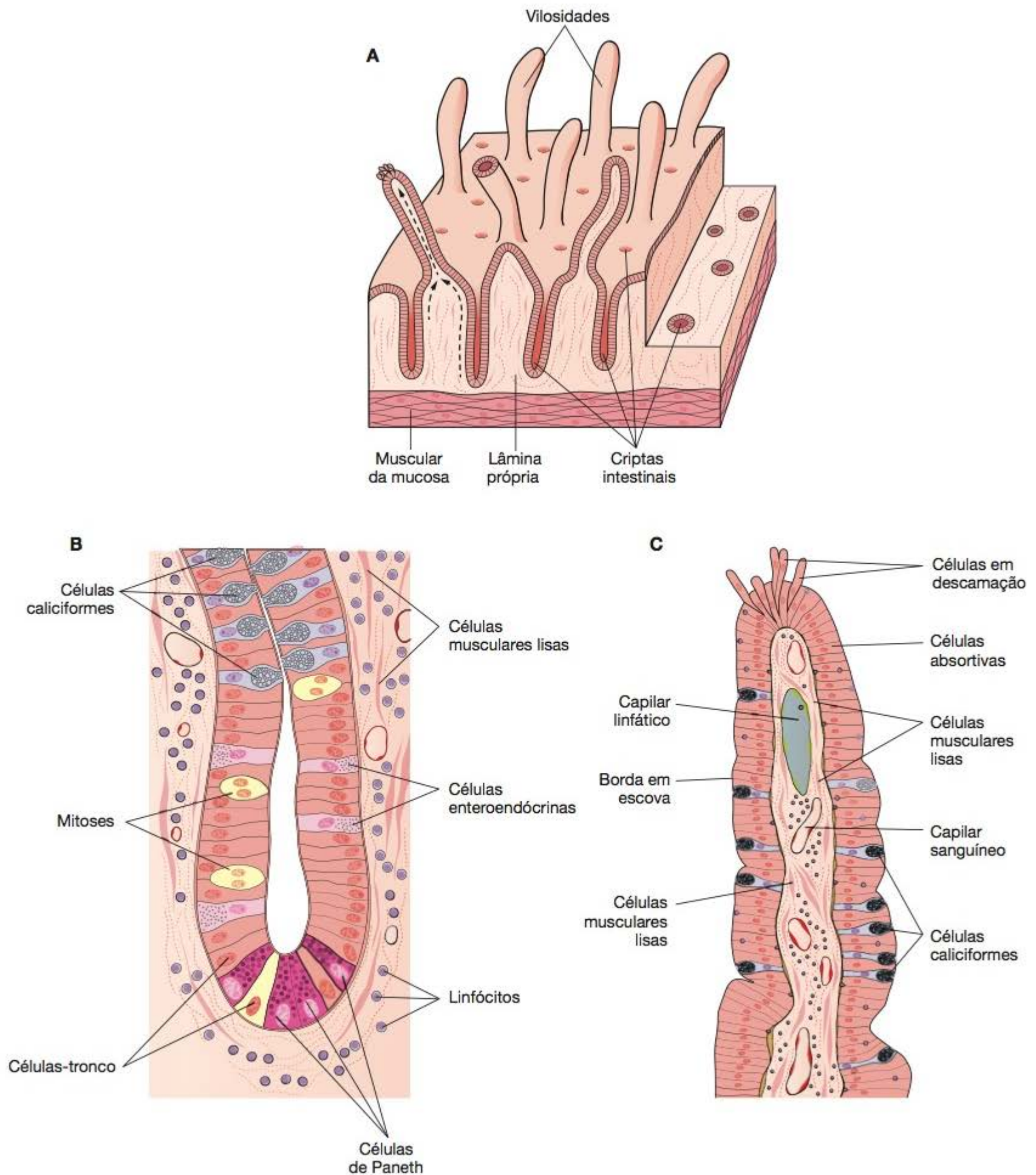



Figura 15.17 Diagramas que ilustram a estrutura do intestino delgado. **A.** O intestino delgado em aumento pequeno. Devido à atividade mitótica constante das células localizadas nas criptas e migração destas células em direção à superfície, o epitélio intestinal é constantemente renovado. Observe as criptas intestinais. **B.** As criptas intestinais são revestidas por epitélio intestinal e células caliciformes (*porção superior*). Na porção inferior, células epiteliais imaturas são frequentemente observadas em mitose; observe também as células de Paneth e células enteroendócrinas. À medida que células imaturas migram, elas se diferenciam. Proliferação e diferenciação celular ocorrem simultaneamente nas criptas. **C.** O diagrama da vilosidade mostra o revestimento epitelial colunar com sua borda em escova, um número moderado de células caliciformes e de linfócitos intraepiteliais (não representados). Capilares sanguíneos, um capilar linfático, células musculares lisas e linfócitos podem ser observados na lâmina própria. Células estão sendo descamadas na superfície do vilo. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham AW: *Histology,* 6th ed. Lippincott, 1969.)

Figura 15.18 Fotomicrografia da parede do intestino delgado. Observe as vilosidades e criptas na mucosa. A submucosa não é visível neste corte. Note as túnicas musculares bem desenvolvidas. (Coloração: hematoxilina-eosina. Médio aumento.) (Imagem de P. Gama.)

gradualmente assumindo forma de dedos, à medida que se aproximam do íleo (Figuras 15.17 e 15.31).

O epitélio de revestimento dos **vilos** é do tipo cilíndrico simples. É formado principalmente por células absortivas (**enterócitos**) e células caliciformes (Figuras 15.17, 15.19 e 15.20) e se continua com o epitélio das **criptas**, que por sua vez contêm algumas células absortivas, células caliciformes, células enteroendócrinas, células de Paneth e células-tronco (Figuras 15.17 e 15.21). A cripta tem formato tubular e representa o compartimento proliferativo do intestino (Figura 15.21).

Células absortivas são células colunares altas, cada uma com um núcleo oval em sua porção basal. No ápice de cada célula, a membrana plasmática se projeta para o lúmen (**microvilosidade**), criando a **borda em escova** (Figura 15.19), que pode ser observada ao microscópio de luz. Quando observada ao microscópio eletrônico, a borda em escova é vista como um conjunto de **microvilosidades** densamente agrupadas (Figuras 15.19 e 15.20). Cada microvilosidade mede aproximadamente 1 μm em altura por 0,1 μm de diâmetro. A membrana celular envolve um eixo de microfilamentos de actina associados a fimbrina e vilina (proteínas do citoesqueleto) (Figuras 15.20 e 15.22). Estima-se que cada célula absortiva tenha em média três mil microvilosidades e que 1 mm^2 de mucosa contenha cerca de 200 milhões dessas estruturas.

Para saber mais

A função mais importante das células absortivas é internalizar as moléculas nutrientes produzidas durante a digestão. Enzimas como as dissacaridases e dipeptidases são produzidas pelas células absortivas e podem fazer parte da membrana plasmática (glicocálice) nas microvilosidades. Essas enzimas hidrolisam os dissacarídios e dipeptídios em monossacarídios e aminoácidos, que são absorvidos por meio de transporte ativo. A digestão lipídica ocorre principalmente como resultado da ação conjunta da lipase pancreática e bile. Em humanos, grande parte da absorção lipídica ocorre no duodeno e no jejuno proximal. As Figuras 15.23 e 15.24 ilustram este processo de absorção.

Pregas, vilosidades e microvilosidades aumentam muito a superfície de revestimento intestinal. Calcula-se que as pregas aumentem a superfície intestinal em cerca de 3 vezes, as vilosidades, em 10 vezes e as microvilosidades, em cerca de 20 vezes. Em conjunto, esses processos são responsáveis por um aumento de aproximadamente 600 vezes na superfície intestinal, resultando em uma área aproximada de 200 m^2.

Histologia aplicada

Deficiências de dissacaridases têm sido descritas em doenças humanas caracterizadas por distúrbios digestivos. Algumas dessas deficiências enzimáticas parecem ter origem genética. A absorção de nutrientes também se encontra muito prejudicada em doenças marcadas pela atrofia da mucosa intestinal, causadas por infecções ou deficiências nutricionais, gerando a síndrome da má absorção.

Células caliciformes estão distribuídas entre as células absortivas (Figuras 15.17 e 15.19). Elas são menos abundantes no duodeno e aumentam em número em direção ao íleo (Figura 15.31). Essas células produzem glicoproteínas ácidas do tipo **mucina** que são hidratadas e formam ligações cruzadas entre si para originar o muco, cuja função principal é proteger e lubrificar o revestimento do intestino.

Linfócito intraepitelial

Célula caliciforme

B

Célula colunar absortiva

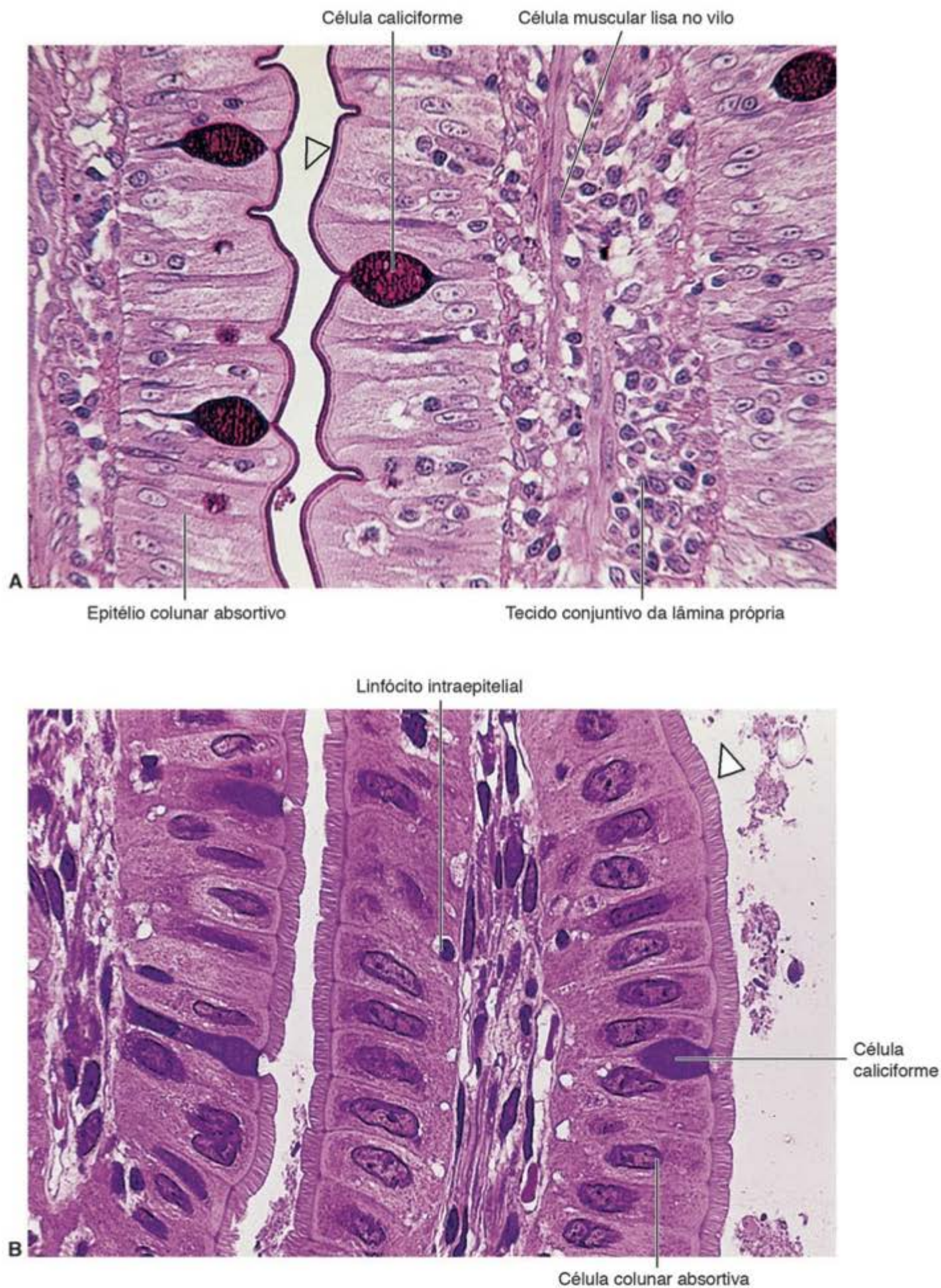



Figura 15.19 Fotomicrografia do epitélio de revestimento do intestino delgado. **A.** Células epiteliais colunares absortivas com borda em escova (*ponta de seta*), intercaladas com células caliciformes secretoras de muco. (Coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS) e hematoxilina, que evidencia as glicoproteínas existentes no muco e na borda em escova. Médio aumento.) **B.** Numerosas células absortivas com suas bordas em escova (*ponta de seta*) e os limites intercelulares claramente visíveis. (Coloração: pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

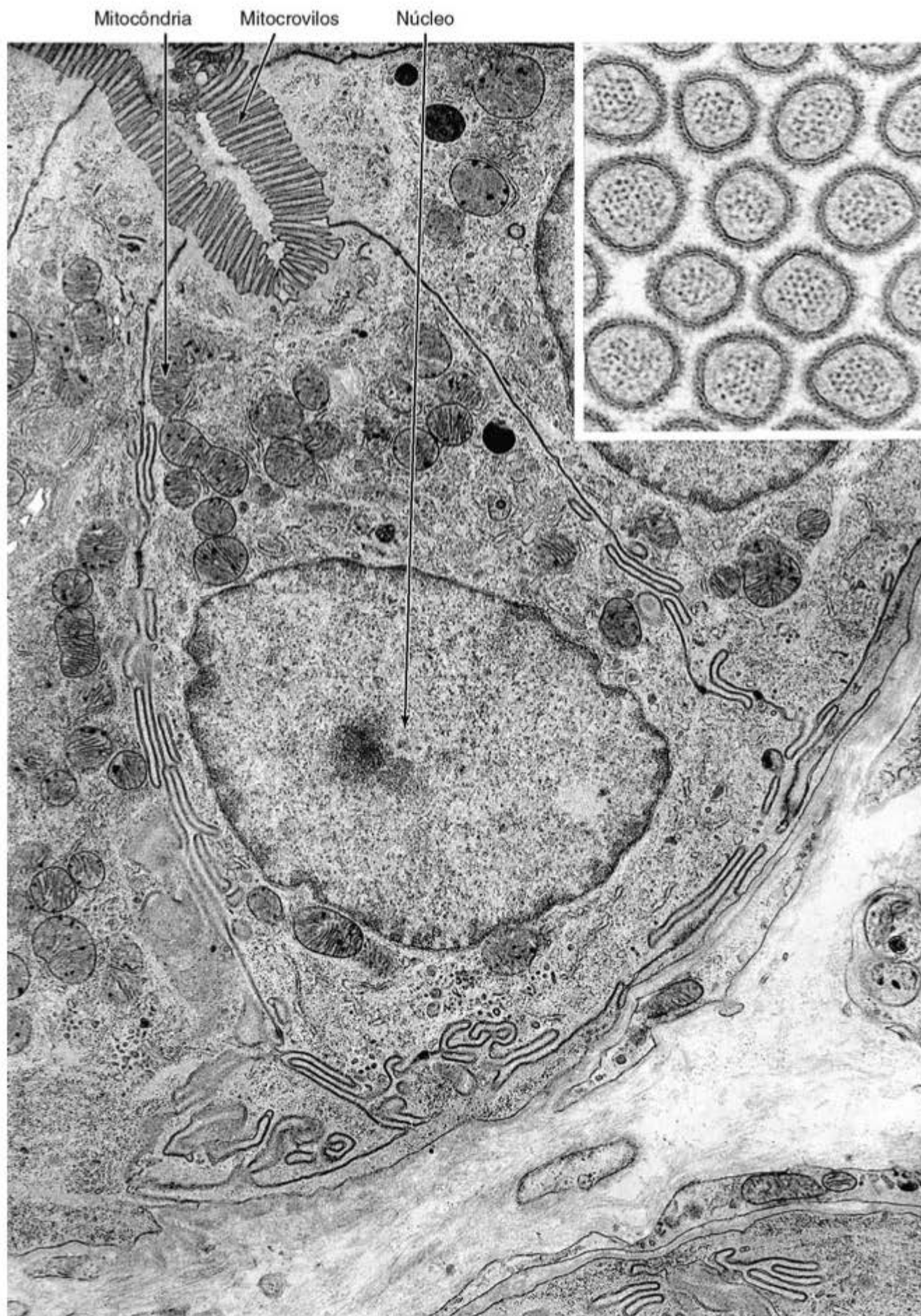



Figura 15.20 Micrografia eletrônica de uma célula epitelial absortiva do intestino delgado. Observe o acúmulo de mitocôndrias em seu polo apical. A superfície luminal está coberta de microvilosidades (mostradas em corte transversal no detalhe). *No detalhe*, observa-se que os microfilamentos de actina, cortados transversalmente, constituem a principal característica estrutural no centro do microvilo. (6.300×. Cortesia de K.R. Porter.)

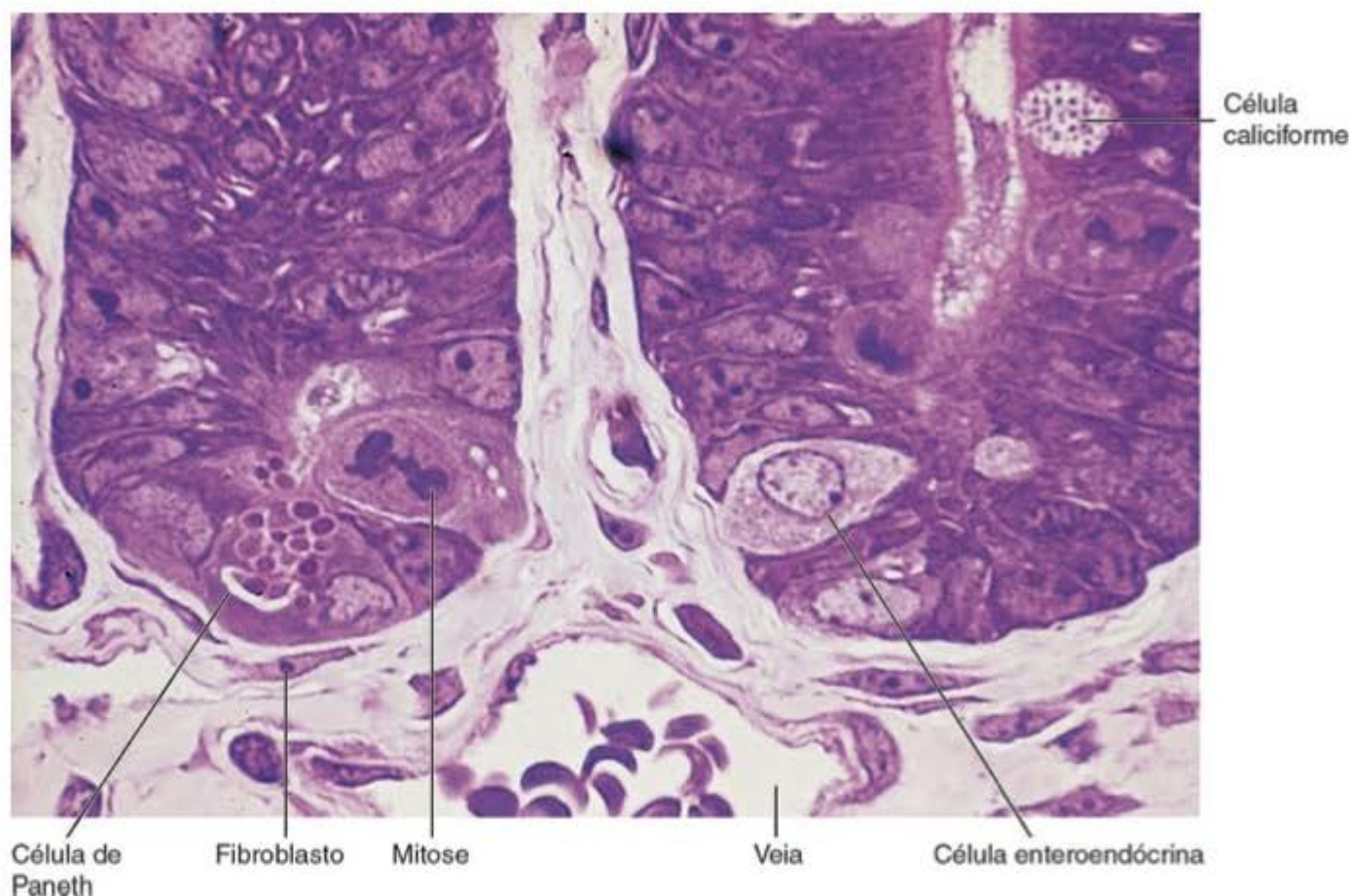



Figura 15.21 Fotomicrografia da porção basal de duas criptas do intestino delgado. Observe célula enteroendócrina, célula de Paneth, célula caliciforme e uma célula em mitose. (Corte semifino; grande aumento.)

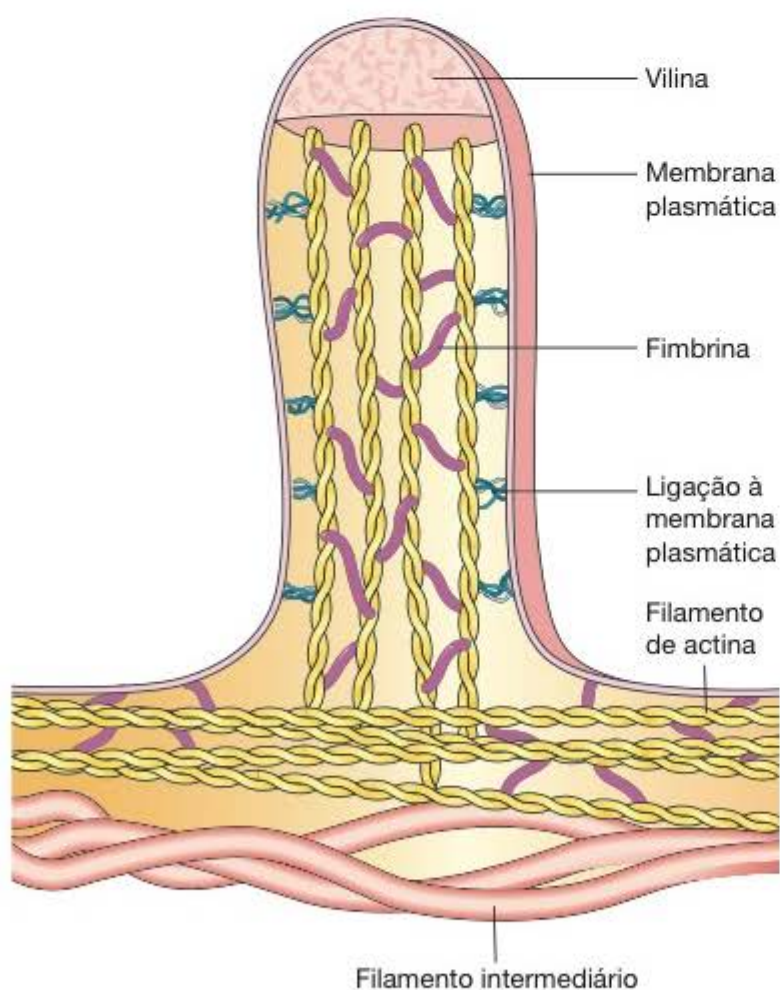



Figura 15.22 Estrutura de um microvilo. Um citoesqueleto de microfilamentos de actina associados a outras proteínas mantém a forma do microvilo. Os microfilamentos de actina são contínuos com os microfilamentos da trama terminal, que também contém filamentos intermediários. Perceba que, nesta localização, os microfilamentos de actina exercem função estrutural e não estão relacionados com o movimento, como geralmente acontece. Para exercer essa função de suporte, a actina está associada a proteínas que unem os filamentos entre si e à membrana celular.

Células de Paneth, localizadas na porção basal das criptas intestinais, são células exócrinas com grandes grânulos de secreção eosinofílicos em seu citoplasma apical. Esses grânulos contêm **lisozima** e defensina, enzimas que podem permeabilizar e digerir a parede de bactérias (Figuras 15.17, 15.21 e 15.25). Em virtude de sua atividade antibacteriana, a lisozima também exerce controle sobre a microbiota intestinal.

Células-tronco estão localizadas no terço basal da cripta, entre as células de Paneth (Figura 15.37).

Para saber mais

Sabe-se que as células de Paneth ajudam a criar um nicho para as células-tronco. Essas células podem ser identificadas por um marcador específico Lgr5 (*leucine-rich repeat containing G-protein coupled receptor*) e dão origem a todos os tipos celulares existentes na cripta e na vilosidade intestinal. Quando cultivadas *in vitro,* as células-tronco formam pequenos organoides e os chamados *mini-intestinos.* Além da população Lgr5+, existe também um segundo *pool* que consiste em células-tronco quiescentes localizadas pouco acima da base da cripta (positivas para o marcador Bmi1).

Células M (*microfold*) são células epiteliais especializadas que recobrem folículos linfoides das **placas de Peyer**, localizadas no íleo. Essas células são caracterizadas por numerosas invaginações basais que contêm muitos linfócitos e células apresentadoras de antígenos, como os macrófagos. Células M podem captar antígenos por endocitose e transportá-los para os macrófagos e células linfoides subjacentes, as quais migram então para outros compartimentos

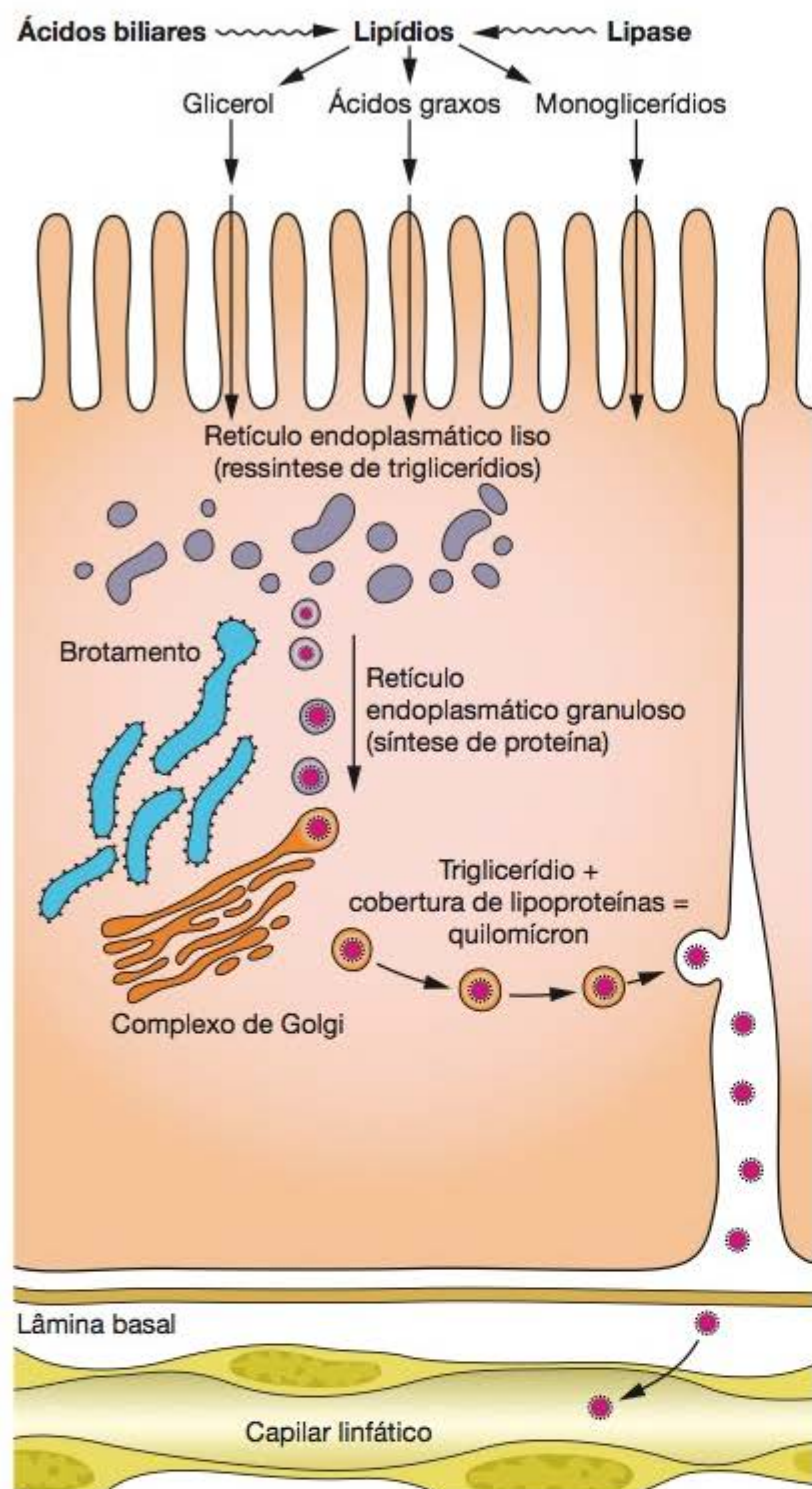



Figura 15.23 Absorção lipídica no intestino delgado. A enzima lipase promove a hidrólise de lipídios em monoglicerídios e ácidos graxos no lúmen intestinal. Esses compostos estão estabilizados em uma emulsão pela ação dos ácidos biliares. Os produtos da hidrólise cruzam a membrana das microvilosidades passivamente ou com auxílio de proteínas transportadoras (dependendo do tamanho da molécula) e são coletados nas cisternas do retículo endoplasmático liso, onde os triglicerídios são novamente sintetizados. Esses triglicerídios são circundados por uma camada delgada de proteínas, formando partículas denominadas quilomícrons (0,2 a 1 μm de diâmetro). Os quilomícrons são transferidos para o complexo de Golgi e migram então para a membrana lateral, na qual são liberados por exocitose. Muitos quilomícrons são transportados para a linfa; poucos o são para a circulação sanguínea. Os ácidos graxos de cadeia longa (> C12) seguem principalmente para os vasos linfáticos. Ácidos graxos com menos de 10 a 12 átomos de carbono não são reesterificados a triglicerídios, difundem-se para fora da célula e dirigem-se para os vasos sanguíneos. (Adaptada dos resultados de Friedman HI, Cardell RR Jr: *Anat Rec* 1977;188:77.)

do sistema linfoide (nódulos), onde respostas imunológicas contra estes antígenos são iniciadas. Células M representam, portanto, um elo importante na defesa imunológica intestinal (Figuras 15.26 a 15.28). A lâmina basal sob as células M é descontínua, facilitando o trânsito de células entre o tecido conjuntivo e as células M (Figuras 15.26 e 15.27).

A extensa superfície mucosa do trato gastrintestinal está exposta a muitos microrganismos potencialmente invasivos. Imunoglobulinas da classe IgA (discutida anteriormente), encontradas nas secreções, são sintetizadas por plasmócitos e formam a primeira linha de defesa. Outro mecanismo protetor é formado pelas junções intercelulares oclusivas que fazem da camada de células epiteliais uma barreira para a penetração de microrganismos. Além disso, e, provavelmente, servindo como a principal barreira protetora, o trato gastrintestinal também contém macrófagos e grande quantidade de linfócitos (Figura 15.28), localizados tanto na mucosa quanto na submucosa. Juntas, estas células formam o tecido linfoide associado ao trato digestivo (GALT, do inglês *gastrointestinal associated lymphoid tissue*).

Células endócrinas do intestino

Além das células já discutidas, o intestino contém células amplamente distribuídas com características do **sistema neuroendócrino difuso**. Os principais resultados obtidos até o momento estão resumidos na Tabela 15.1.

Sob estímulo, essas células liberam seus grânulos de secreção por exocitose e os hormônios podem então exercer efeitos parácrinos (locais) ou endócrinos (via sangue). Células secretoras de polipeptídios do trato gastrintestinal podem ser classificadas de duas maneiras: **tipo aberto**, nas quais o ápice da célula apresenta microvilosidades e está em contato com o lúmen do órgão (Figura 15.29), e **tipo fechado**, nas quais o ápice da célula está recoberto por outras células epiteliais. No intestino delgado as células endócrinas do tipo aberto são mais alongadas que as células absortivas adjacentes; têm microvilosidades irregulares na superfície apical e pequenos grânulos de secreção no citoplasma. Tem sido sugerido que no tipo aberto as microvilosidades podem conter receptores para substâncias existentes no lúmen do intestino, o que poderia regular a secreção dessas células. Embora os conhecimentos sobre a endocrinologia gastrintestinal ainda estejam bastante incompletos, a atividade do sistema digestivo é claramente controlada pelo sistema nervoso e modulada por um sistema complexo de hormônios peptídicos produzidos localmente.

Lâmina própria à serosa

A **lâmina própria** do intestino delgado é composta por tecido conjuntivo frouxo com vasos sanguíneos e linfáticos, fibras nervosas e fibras musculares lisas. A lâmina própria preenche o centro das vilosidades intestinais, onde as células musculares lisas (dispostas verticalmente entre a muscular da mucosa e a ponta das vilosidades) são responsáveis pela movimentação rítmica, importante para a absorção dos nutrientes (Figuras 15.17 e 15.30).

A **muscular da mucosa** não apresenta qualquer peculiaridade neste órgão. A **submucosa** contém, na porção inicial do duodeno, grupos de glândulas tubulares enoveladas ramificadas que se abrem nas glândulas intestinais. Estas são as **glândulas duodenais** (Figura 15.31), cujas células secretam muco alcalino (pH 8,1 a 9,3). Esse muco protege

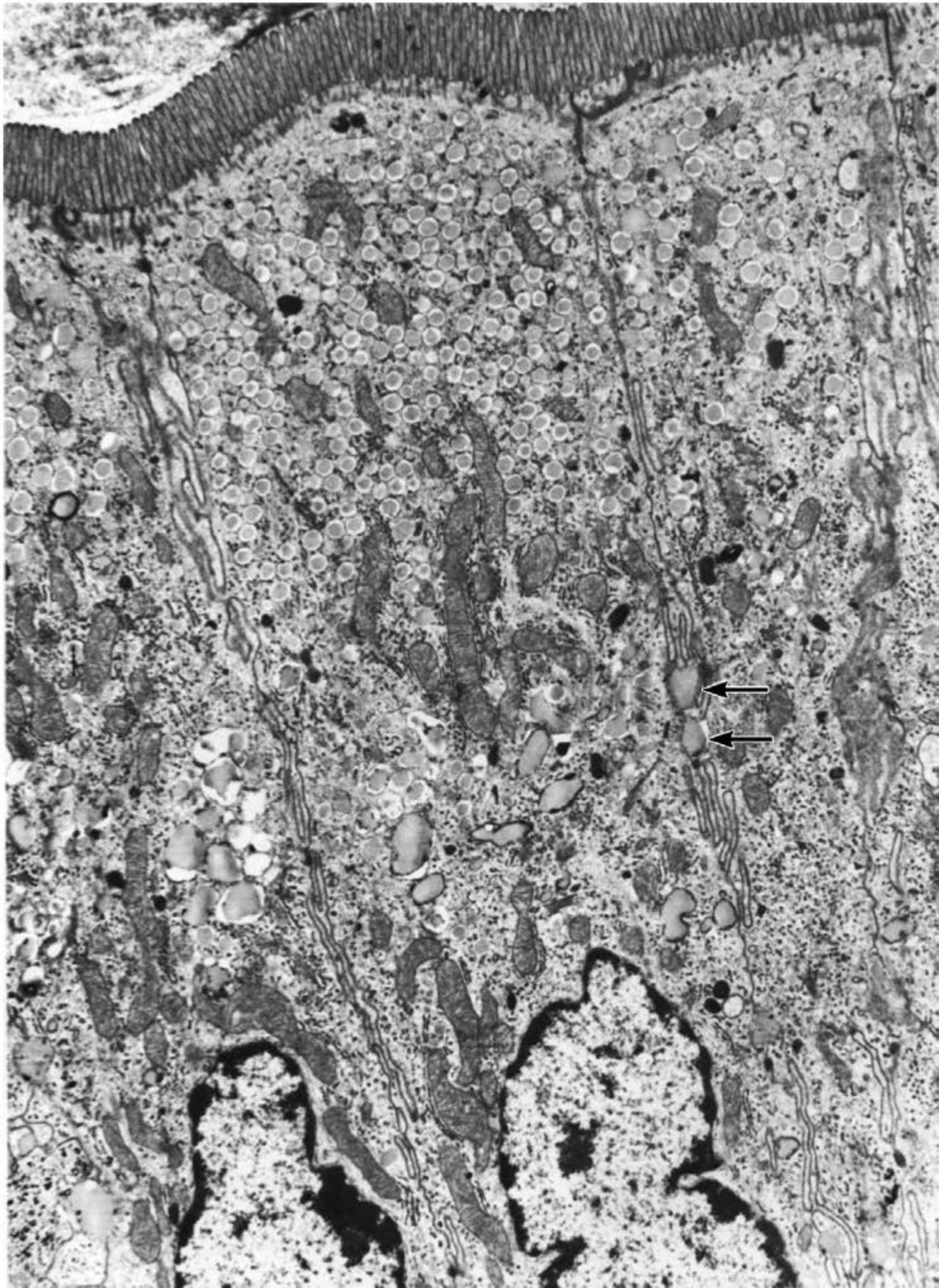



Figura 15.24 Micrografia eletrônica de uma célula epitelial do intestino na fase de absorção lipídica. Observe o acúmulo de gotículas lipídicas em vesículas do retículo endoplasmático liso localizadas no polo apical. Essas vesículas fundem-se próximo do núcleo, formando gotículas lipídicas maiores que migram lateralmente, cruzam a membrana celular e vão para o espaço extracelular (*setas*). (5.000×. Cortesia de H.I. Friedman.)

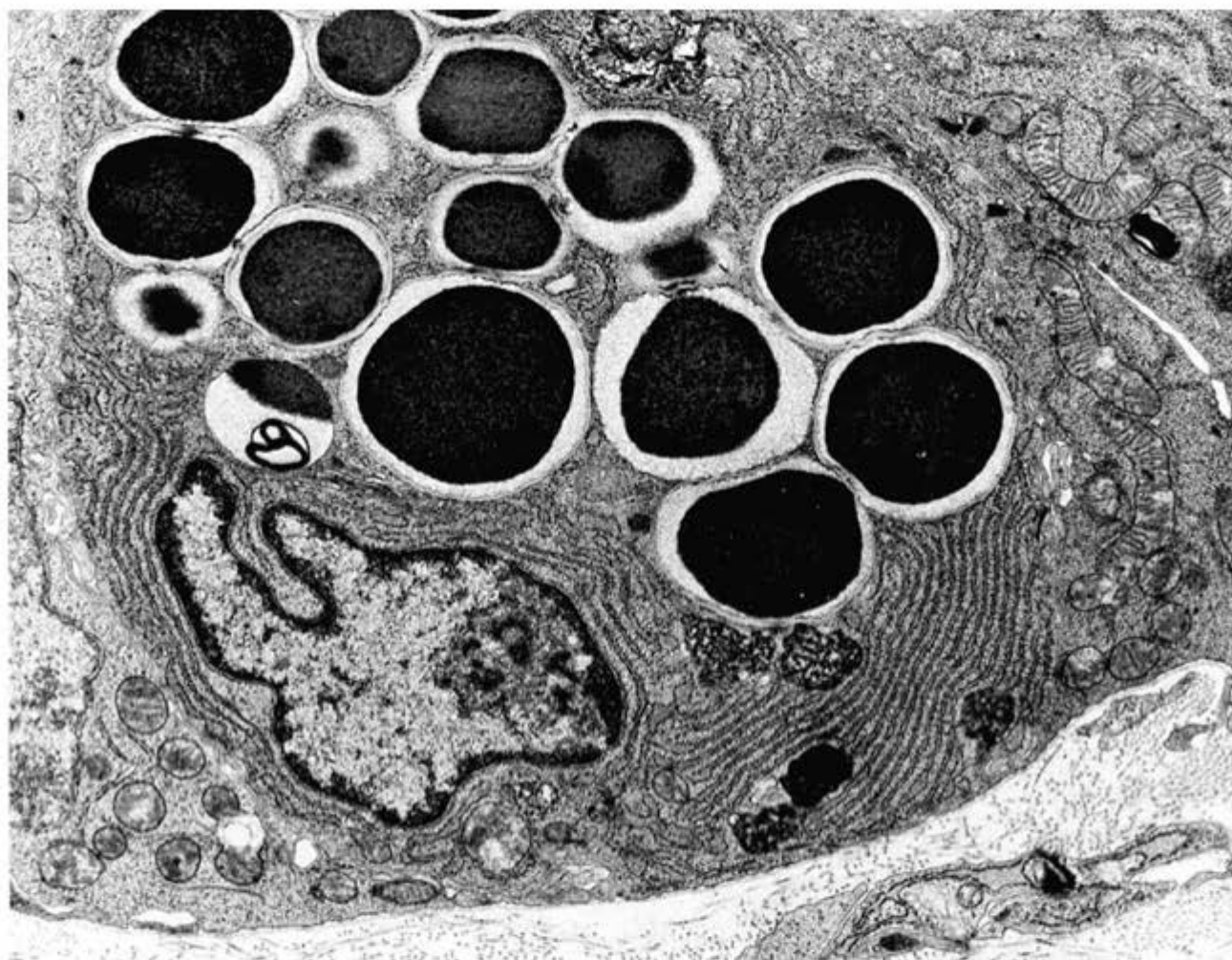



Figura 15.25 Micrografia eletrônica de uma célula de Paneth. Observe o núcleo basal com nucléolo proeminente, retículo endoplasmático granuloso abundante e grânulos de secreção grandes com um centro proteico e um halo claro formado por material rico em polissacarídios. Esses grânulos contêm lisozima e defensinas. (3.000×.)

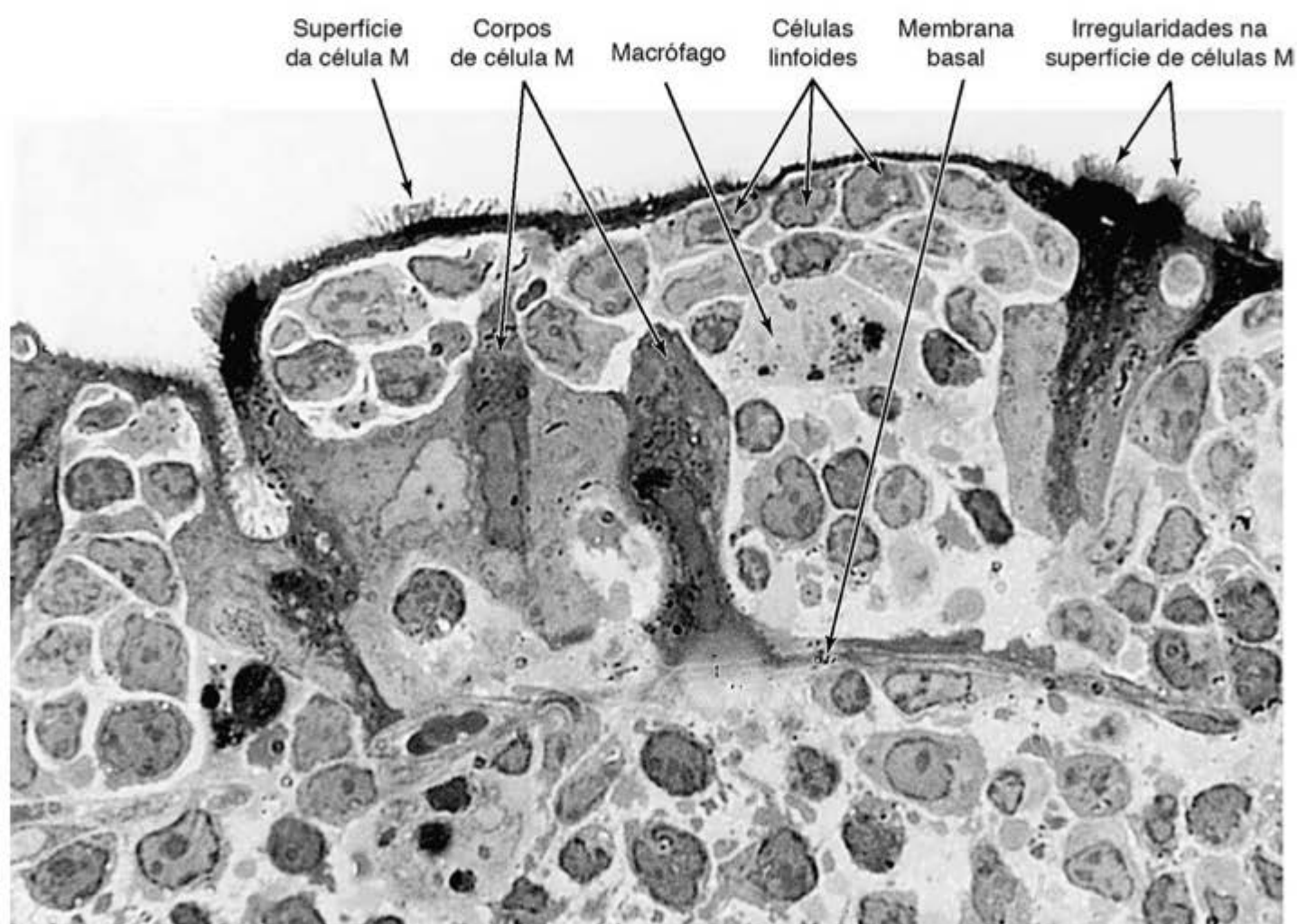



Figura 15.26 Fotomicrografia de uma região do intestino em que um nódulo linfoide está recoberto pela mucosa intestinal. Observe as células M que formam um compartimento especial contendo células linfoides. Um macrófago (célula apresentadora de antígenos) também está neste compartimento. (Corte semifino; grande aumento. Cortesia de M. Neutra.)

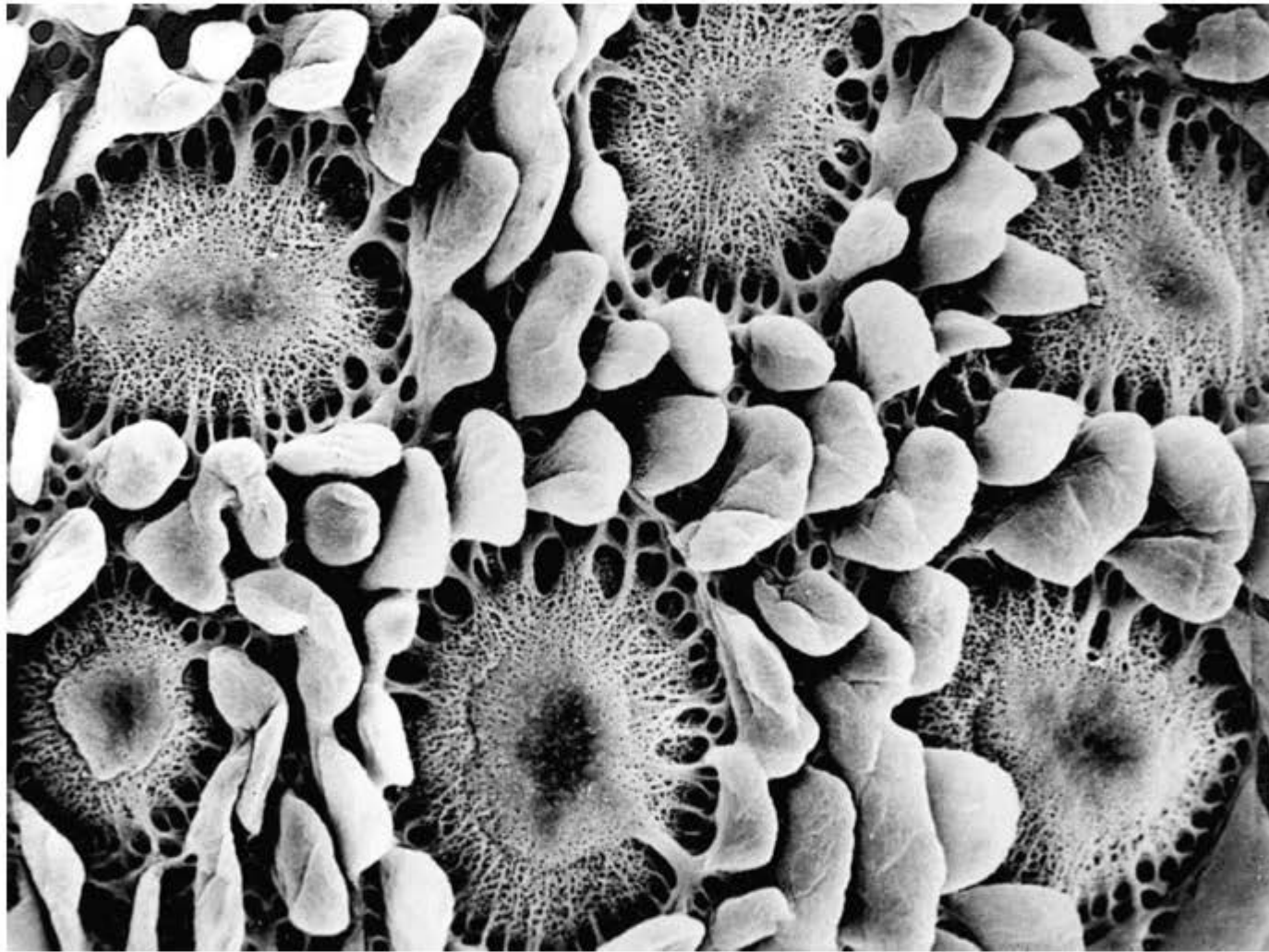



Figura 15.27 A micrografia eletrônica de varredura da superfície intestinal após remoção do epitélio da mucosa mostra a lâmina basal. Observe que esta camada é contínua quando recobre os remanescentes dos vilos intestinais, mas assume estrutura semelhante a uma peneira quando recobre os folículos linfoides que constituem as placas de Peyer. Esta configuração facilita o contato entre os antígenos e as células linfoides, assim como a circulação de células linfoides entre o epitélio e a lâmina própria. (Cortesia de S. McClugage.)

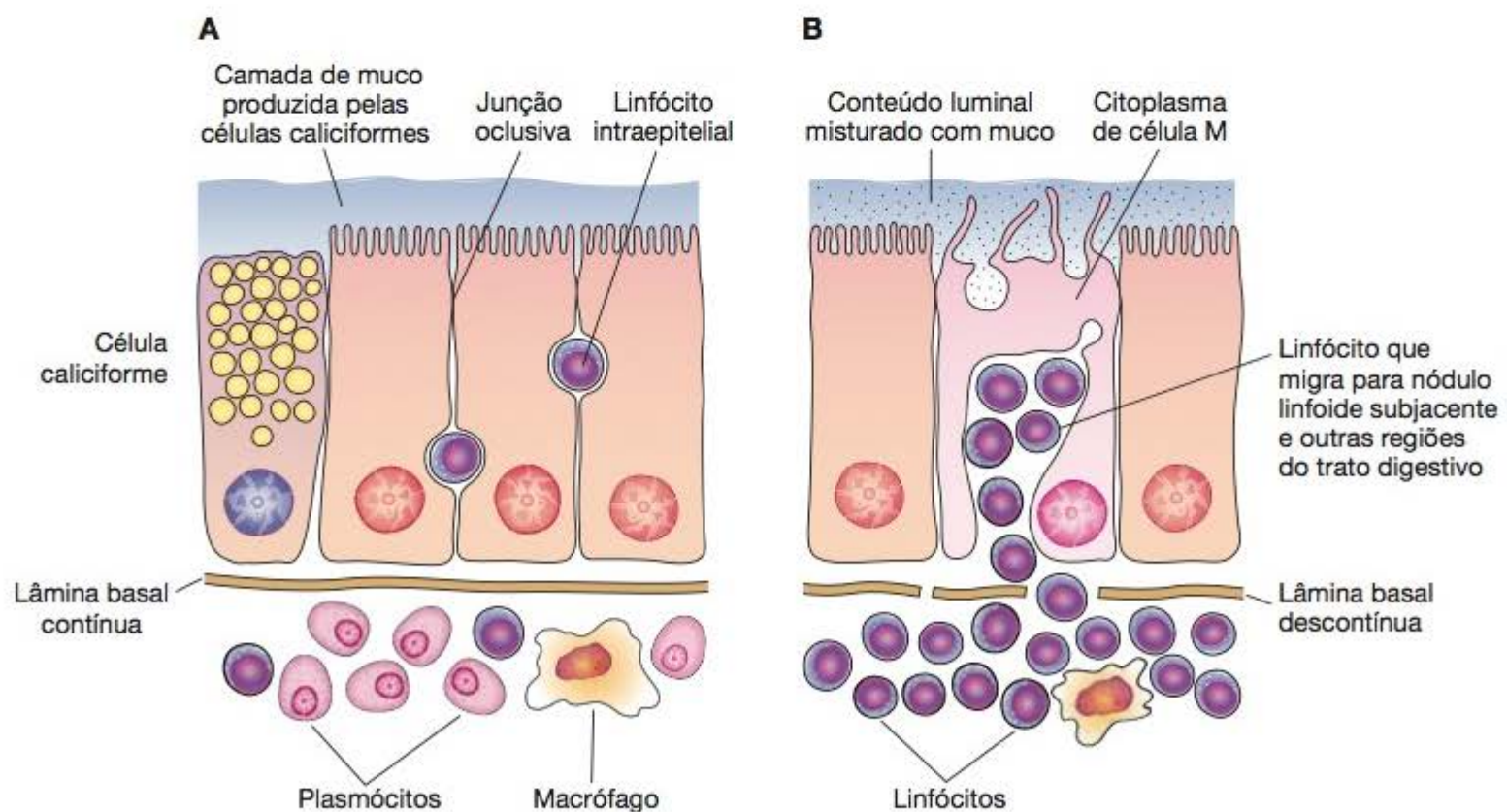



Figura 15.28 Alguns aspectos da proteção imunológica do intestino. **A.** Uma condição mais frequente na porção proximal do trato gastrintestinal, como, por exemplo, no jejuno. Existem muitos plasmócitos secretores de IgA, poucos linfócitos e alguns macrófagos. Observe os linfócitos no epitélio de revestimento, mas localizados externamente às células epiteliais, abaixo das junções oclusivas. **B.** Uma condição mais frequente no íleo, onde agregados de linfócitos são encontrados abaixo de células M. A célula M transfere o material exógeno (microrganismos e macromoléculas) para linfócitos e macrófagos localizados profundamente nas suas cavidades intracelulares. Os linfócitos propagam essa informação recebida a partir do material exógeno para outras regiões do trato digestivo, provavelmente também para outros órgãos, através do sangue e linfa.

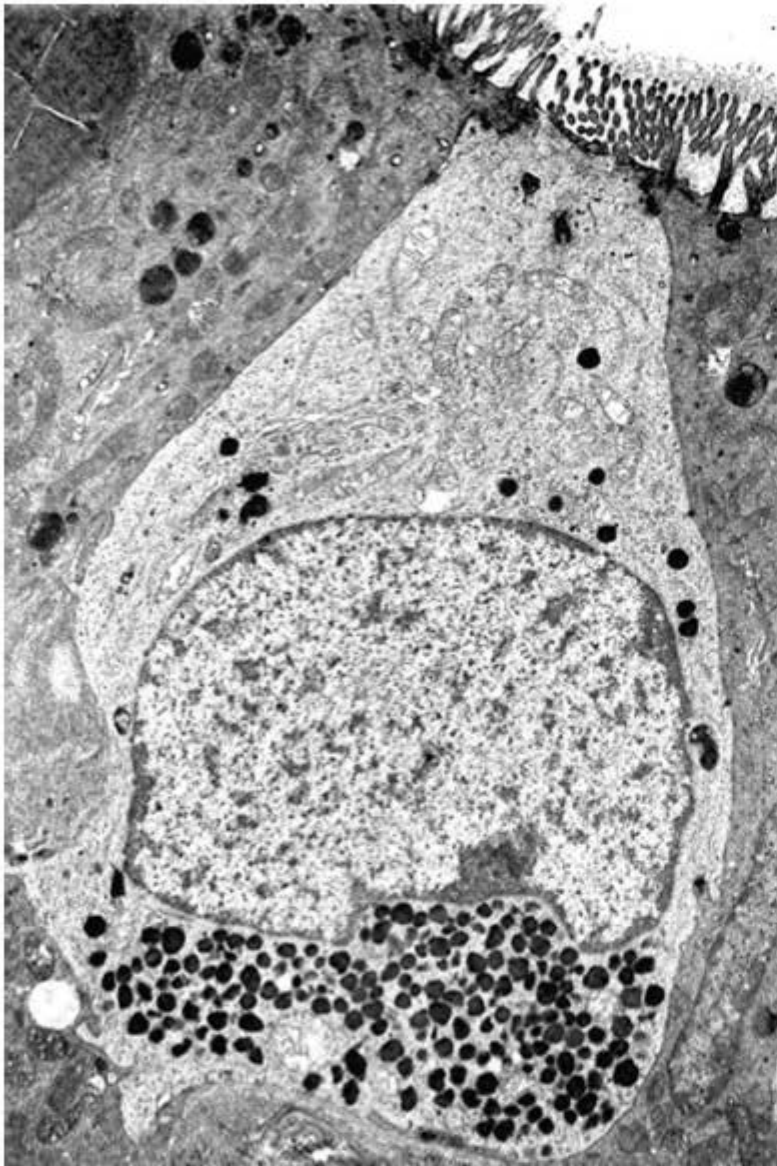



Figura 15.29 Micrografia eletrônica de uma célula enteroendócrina (do tipo aberto) do duodeno humano. Observe os microvilos em seu ápice. (6.900×. Cortesia de A.G.E. Pearse.)

a mucosa duodenal contra os efeitos da acidez do suco gástrico e neutraliza o pH do quimo, aproximando-o do pH ótimo para ação das enzimas pancreáticas. As glândulas duodenais são importantes no diagnóstico diferencial das regiões do intestino delgado.

A lâmina própria e a submucosa do intestino delgado contêm agregados de nódulos linfoides (**GALT**), que são mais numerosos no íleo (Figura 15.31), e neste órgão são conhecidos como **placas de Peyer**. Cada placa consiste em 10 a 200 nódulos e é visível a olho nu como uma área oval no lado antimesentérico do intestino. Existem aproximadamente 30 placas em humanos, a maioria no íleo. Quando observada a partir da superfície luminal, cada placa de Peyer aparece como uma área com formato arredondado sem vilosidades na superfície. Em vez de células absortivas, seu epitélio de revestimento consiste em **células M** (Figura 15.26).

As camadas musculares são bem desenvolvidas nos intestinos, compostas de uma túnica circular interna e outra túnica longitudinal externa (Figura 15.32). O aspecto das células musculares lisas nessas camadas em cortes histológicos depende do plano de corte (transversal ou longitudinal).

Vasos e nervos

Os vasos sanguíneos que nutrem o intestino e removem os produtos da digestão penetram a camada muscular e formam um grande plexo na submucosa (Figura 15.30). Da submucosa, ramos se estendem atravessando a muscular da mucosa, lâmina própria e penetram as vilosidades. Cada vilosidade recebe, de acordo com seu tamanho, um ou mais

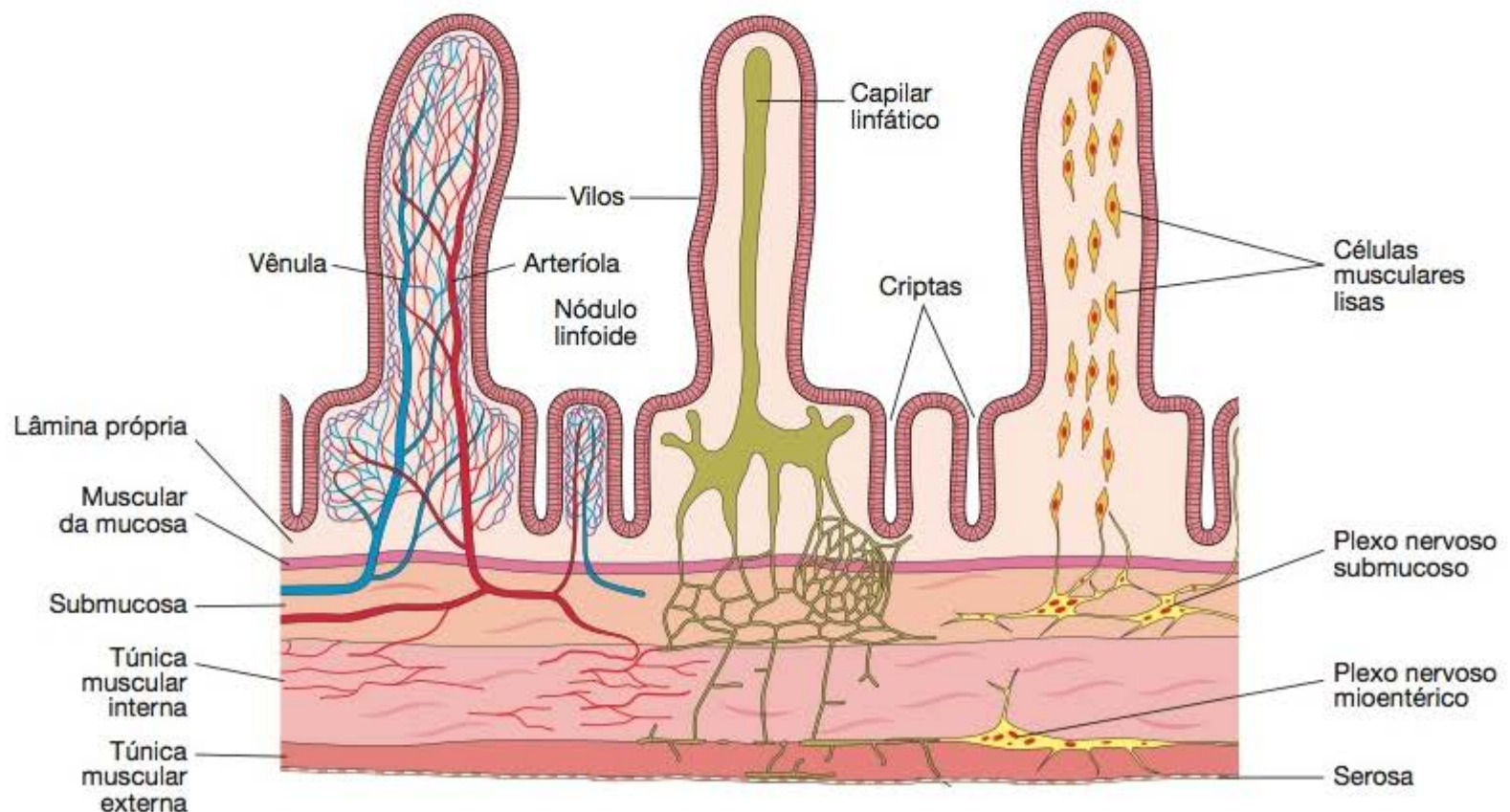



Figura 15.30 Circulação sanguínea (*esquerda*), linfática (*centro*) e inervação (*direita*) do intestino delgado. As células musculares lisas responsáveis pela contração do vilo estão ilustradas *à direita*.

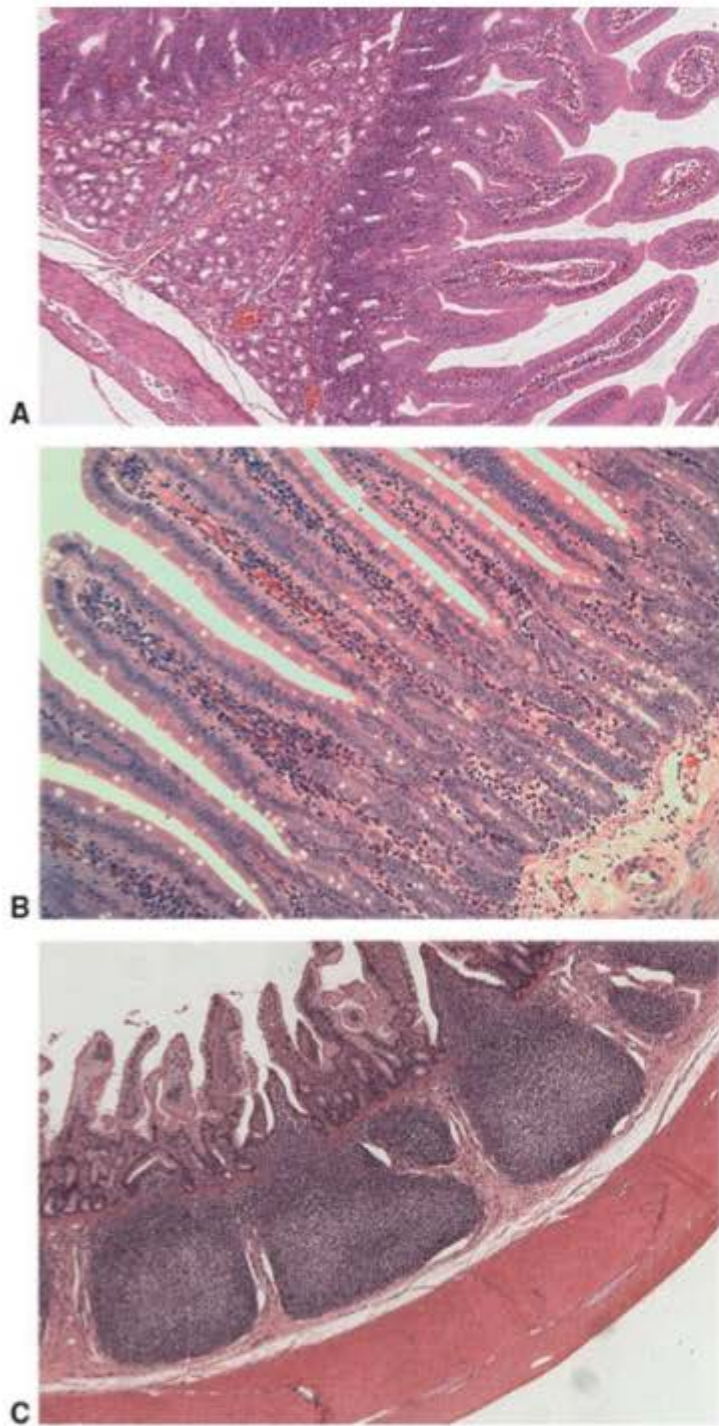



Figura 15.31 Fotomicrografias de cortes: **A.** duodeno mostrando vilos, criptas intestinais e glândulas duodenais na submucosa; **B.** jejuno; **C.** íleo mostrando nódulo linfoide na mucosa. (Coloração: hematoxilina-eosina. Pequeno aumento. Imagens de P. Gama.)

ramos que formam uma rede capilar na lâmina própria logo abaixo do epitélio. Na extremidade das vilosidades, uma ou mais vênulas surgem dos capilares e percorrem a direção oposta, alcançando as veias do plexo submucoso. Os vasos linfáticos (**lacteais**) do intestino surgem como capilares de fundo cego no centro das vilosidades. Esses capilares, apesar de serem maiores que os capilares sanguíneos, são de observação mais difícil porque suas paredes estão tão próximas entre si que parecem estar colabadas. Os capilares linfáticos correm em direção à lâmina própria acima da muscular da mucosa, onde formam um plexo. De lá, direcionam-se para a submucosa, onde circundam nódulos linfoides (Figura 15.30). Estes vasos se anastomosam repetidamente e deixam o intestino juntamente com os vasos sanguíneos. São especialmente importantes para a absorção de lipídios, porque a circulação sanguínea não aceita facilmente as lipoproteínas produzidas pelas células colunares absortivas durante este processo. A contração rítmica das vilosidades intestinais auxilia a propulsão da linfa contida no interior dos capilares linfáticos para os vasos linfáticos mesentéricos.

A inervação dos intestinos apresenta um **componente intrínseco** e um **componente extrínseco**. O componente intrínseco está constituído por grupos de neurônios que formam o **plexo nervoso mioentérico** (**de Auerbach**) (Figura 15.32) entre as camadas musculares, circular interna e longitudinal externa, e o **plexo nervoso submucoso** (**de Meissner**) na submucosa (Figura 15.33). Os plexos contêm alguns neurônios sensoriais que recebem informações de terminações nervosas próximas da camada epitelial e na camada de músculo liso com relação à composição do conteúdo intestinal (quimiorreceptores) e ao grau de expansão da parede intestinal (mecanorreceptores), respectivamente. As outras células nervosas são efetoras e inervam as camadas musculares e células secretoras de hormônios. A inervação intrínseca formada por esses plexos é responsável pelas contrações intestinais que ocorrem de modo independente da

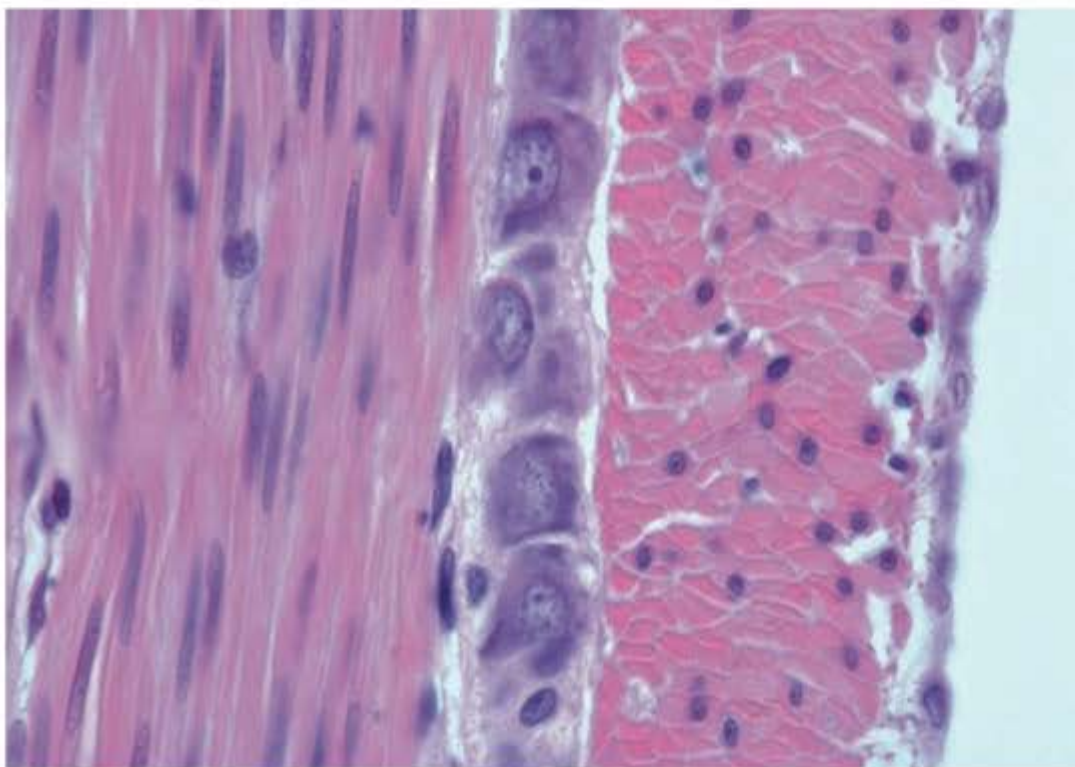



Figura 15.32 Fotomicrografia de um corte transversal do intestino delgado mostrando a túnica muscular circular interna, a longitudinal externa e a serosa. Observe um gânglio do plexo mioentérico entre as túnicas. A serosa é constituída por uma camada delgada de tecido conjuntivo revestido por mesotélio. (Coloração: Hematoxilina-eosina. Grande aumento. Imagem de P. Gama.)

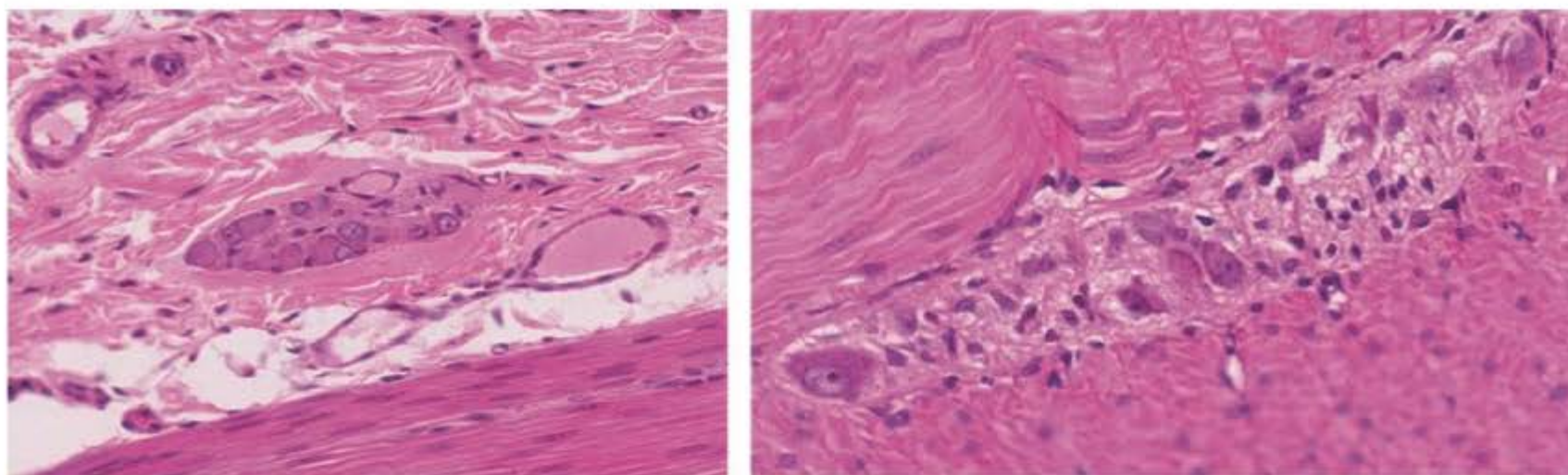



Figura 15.33 Fotomicrografias da parede intestinal mostram um gânglio do plexo submucoso (*à esquerda*) e outro do plexo mioentérico (*à direita*). Esses gânglios contêm corpos celulares de neurônios (com núcleos grandes) e células satélites (com núcleos pequenos). (Coloração: hematoxilina-eosina. Médio aumento. Imagens de P. Gama.)

inervação extrínseca. A inervação extrínseca pertence ao **sistema nervoso autônomo** e é formada por fibras nervosas colinérgicas parassimpáticas que estimulam a atividade da musculatura lisa intestinal e por fibras nervosas adrenérgicas simpáticas que deprimem a atividade da musculatura lisa intestinal.

Intestino grosso

O intestino grosso é constituído por: **ceco, cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente, cólon sigmoide, reto e ânus**. A camada mucosa não tem pregas, exceto em sua porção distal (reto), nem vilosidades (Figura 15.34). As criptas intestinais são longas e caracterizadas por abundância de células caliciformes (Figuras 15.34 e 15.35) e um pequeno número de células enteroendócrinas. As células absortivas são colunares e contêm microvilosidades curtas e irregulares (Figura 15.36).

O intestino grosso está bem adaptado para exercer suas funções: absorção de água, fermentação, formação da massa fecal e produção de muco. A absorção de água é passiva, seguindo o transporte ativo de sódio pela superfície basal das células epiteliais (Figura 15.36).

A lâmina própria é rica em células linfoides e em nódulos (GALT) que frequentemente se estendem até a submucosa. Essa riqueza em tecido linfoide está relacionada com a população bacteriana abundante no intestino grosso. A camada muscular é constituída pelas camadas circular e longitudinal. No entanto, esta camada é diferente daquela observada no intestino delgado porque fibras da camada longitudinal externa se unem para formar três bandas longitudinais espessas denominadas **tênias do cólon**. Nas porções livres do colo, a camada serosa é caracterizada por protuberâncias pequenas pedunculadas formadas por tecido adiposo – os **apêndices epiploicos**.

Na região anal, a camada mucosa forma uma série de dobras longitudinais, as **colunas retais**. Cerca de 2 cm acima da abertura anal a mucosa intestinal é substituída por epitélio pavimentoso estratificado. Nesta região, a lâmina própria contém um plexo de veias grandes que, quando excessivamente dilatadas e varicosas, provocam as **hemorroidas**.

Renovação celular no trato gastrintestinal

As células epiteliais de todo o trato gastrintestinal são constantemente descamadas e repostas por novas células formadas por meio da divisão de células-tronco, as quais estão localizadas na camada basal do epitélio esofágico, istmo e colo das glândulas gástricas, porção inferior das criptas do intestino delgado e intestino grosso (Figura 15.37). A partir do compartimento proliferativo em cada órgão, as

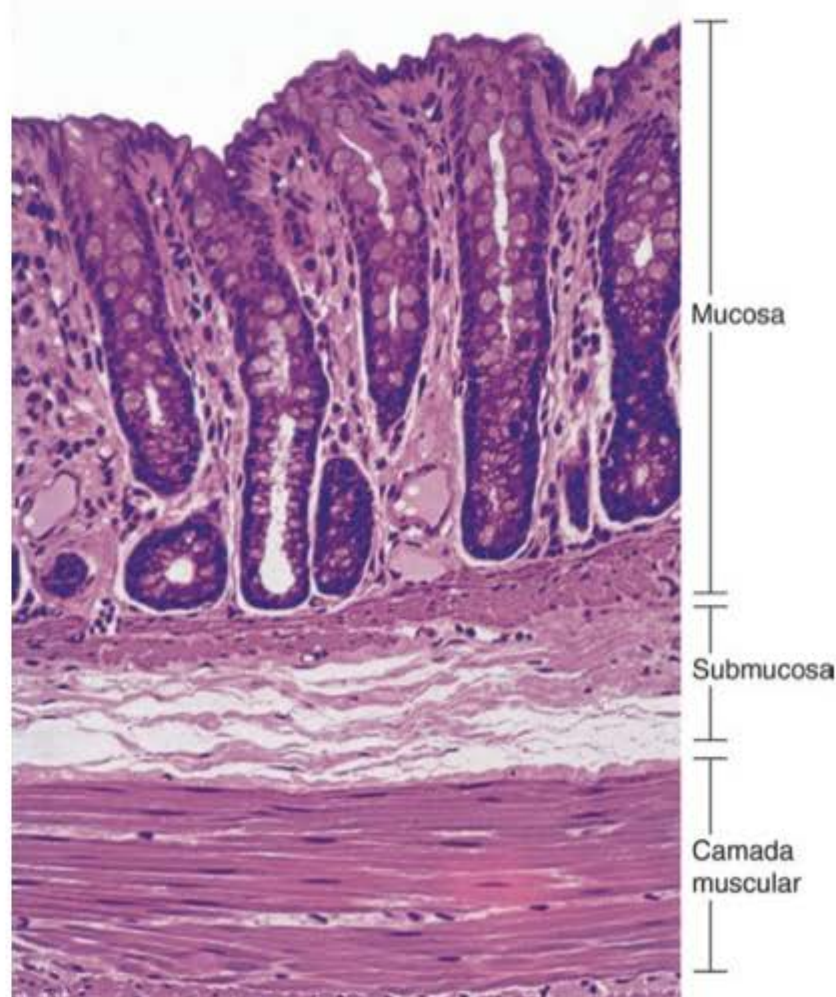



Figura 15.34 Fotomicrografia da parede do intestino grosso mostra seus componentes e a abundância de células caliciformes (produtoras do muco que lubrifica esta parte do tubo digestivo) intercaladas com células absortivas. (HE. Pequeno aumento.)

Figura 15.35 O corte de uma cripta do intestino grosso mostra suas células absortivas e caliciformes. Observe que as células caliciformes estão secretando e o muco produzido começa a preencher o lúmen da glândula. Os microvilos nas células absortivas participam do processo de absorção de água. (Coloração: PAS-pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

Para saber mais

O elevado índice de renovação celular explica por que o intestino delgado é rapidamente afetado pela administração de fármacos antimitóticos, como no caso da quimioterapia para o câncer. As células epiteliais continuam a ser descamadas no topo das vilosidades, mas esses fármacos inibem fortemente a proliferação celular. Esse efeito promove a atrofia do epitélio, com resultados como má absorção de nutrientes, perda excessiva de fluidos e diarreia.

Histologia aplicada

Câncer no trato digestivo

Aproximadamente 90 a 95% dos tumores do sistema digestivo são derivados das células epiteliais gástricas ou intestinais. Enquanto o câncer de estômago prevalece em homens, o câncer de colón e reto tem incidência pouco maior em mulheres, porém em termos de distribuição regional no Brasil, essas neoplasias apresentam-se de modo distinto. Assim, o câncer de estômago evolui mais em regiões menos desenvolvidas, enquanto o câncer de cólon e reto é mais detectado em áreas muito urbanizadas. Essa variação se deve aos hábitos alimentares, comportamento e também às condições sanitárias nas diferentes localidades. Diferentes marcadores moleculares podem ser utilizados para a detecção desses tumores, e o diagnóstico precoce pode favorecer muito o prognóstico.

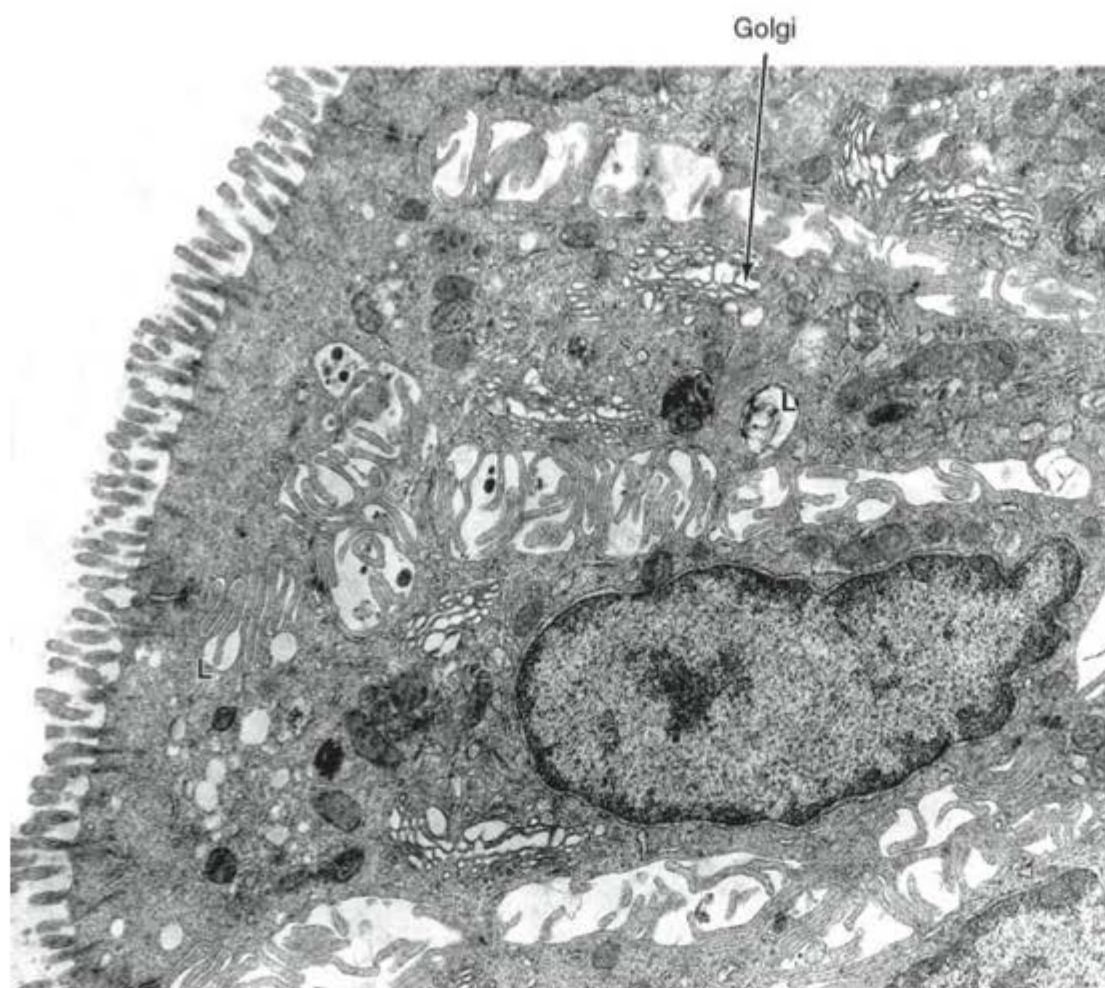



Figura 15.36 Micrografia eletrônica das células epiteliais do intestino grosso. Observe os microvilos curtos na superfície luminal, o complexo de Golgi bem desenvolvido e os espaços intercelulares dilatados preenchidos por projeções da membrana lateral que se interdigitam, um sinal de transporte de íons e água. (3.900×.)

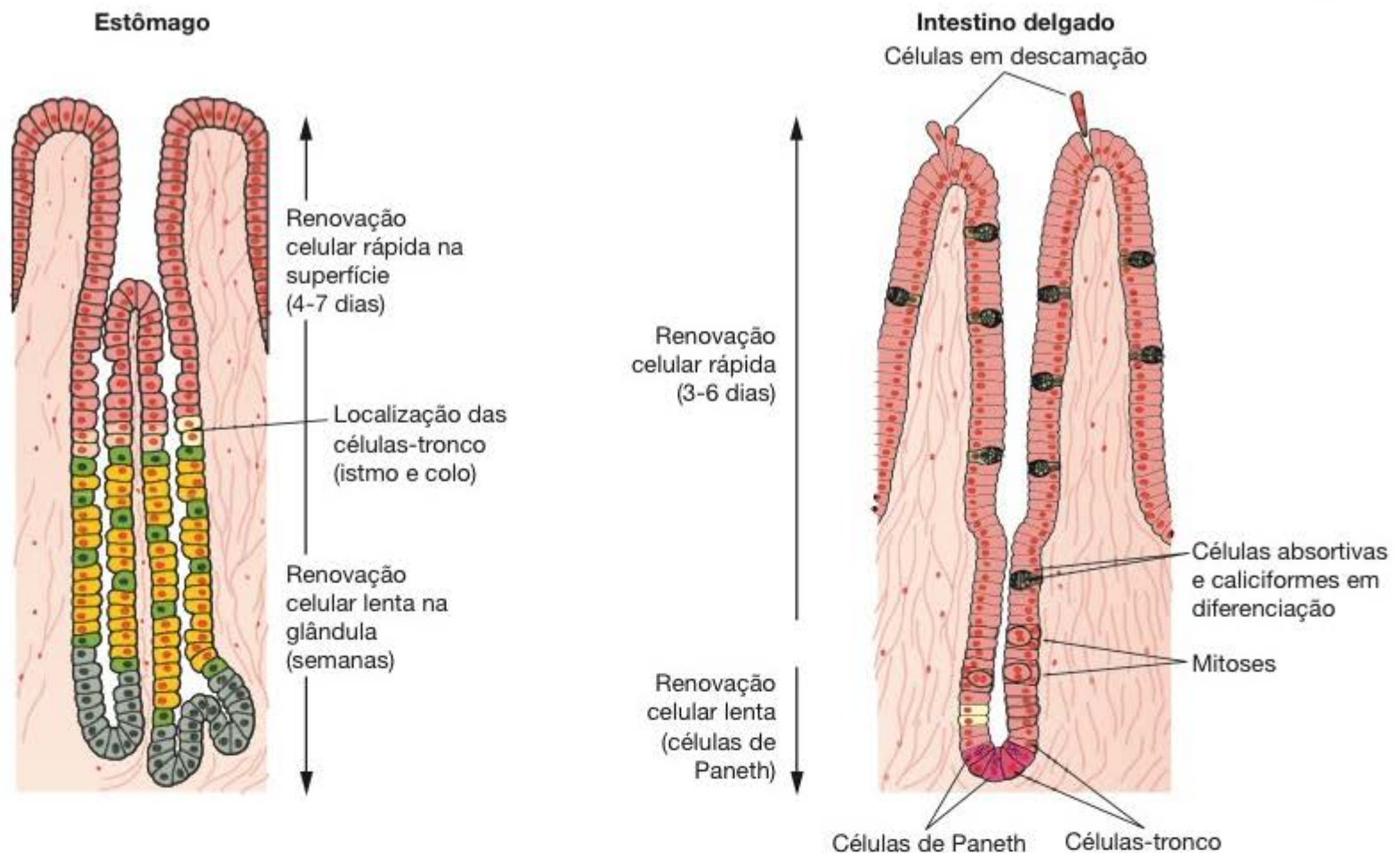



Figura 15.37 Compartimento proliferativo do epitélio do estômago e intestino delgado. Observe diferenças na localização das células-tronco e no tempo de renovação das diferentes populações celulares.

células migram para a zona de diferenciação, onde sofrem maturação estrutural e enzimática, provendo uma população celular funcional para cada região.

▸ Apêndice

O apêndice é um divertículo do ceco; é caracterizado por um lúmen relativamente irregular, pequeno e estreito devido a abundantes nódulos linfoides em sua parede. Embora sua estrutura geral seja similar à do intestino grosso, ele contém menos glândulas intestinais, sendo estas menores. Além disso, não contém tênias do cólon.

Histologia aplicada

Por ter fundo cego, o conteúdo do apêndice não é renovado rapidamente, tornando-o frequentemente um local de inflamação (apendicite). Essa inflamação pode progredir até a destruição dessa estrutura, com consequente infecção da cavidade peritoneal.

▸ Bibliografia

Allen A, Flemström G, Garner A, Kivilaakso E: Gastroduodenal mucosal protection. *Physiol Rev* 1993;**73**:823.

Barker N *et al.*: Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 2007;449:1003-1007.

Cheng H, Leblond CP: Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. 5. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. *Am J Anat* 1974;**141**:537.

Forte JG: Mechanism of gastric H⁺ and Cl⁻ transport. *Annu Rev Physiol* 1980;**42**:111.

Friedman HL, Cardell RR Jr: Alterations in the endoplasmic reticulum and Golgi complex of intestinal epithelial cells during fat absorption and after termination of this process: a morphological and morphometric study. *Anat Rec* 1977;**188**:77.

Gabella G: Innervation of the gastrointestinal tract. *Int Rev Cytol* 1979;**59**:130.

Grube D: The endocrine cells of the digestive system: amines, peptides and modes of action. *Anat Embryol* (Berl) 1986;**175**:151.

Hoedemseker PJ *et al.*: Further investigations about the site of production of Castles gastric intrinsic factor. *Lab Invest* 1966;**15**:1163.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2012. Incidência de cancer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2011. Disponível em: http://bvms.saude.gov.br/bvs/controle_cancer.

Jankowski A *et al.*: Maintenance of normal intestinal mucosae: function, structure and adaptation. *Gut* 1994;**35**:S1.

Karam SM, Straiton T, Hassan WM, Leblond CP: Defining epithelial cell progenitors in the human oxyntic mucosal. *Stem Cells* 2003;**21**:322.

Kawakubo M *et al.*: Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science* 2004;**305**:1003.

Klockars M, Reitamo S: Tissue distribution of lysozyme in man. *J Histochem Cytochem* 1975;**23**:932.

Lander AD *et al.*: What does the concept of stem cell nich really means today. *BMC Biology* 2012 10:19. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/10/19>.

Madara JL, Trier JS: The functional morphology of the mucosa of the small intestine. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract.* Vol 2. Johnson LR (editor). Raven Press, 1994.

McClugage SG *et al.*: Porosity of the basement membrane overlying Peyer's patches in rats and monkeys. *Gastroenterology* 1986;**91**:1128.

Moog F: The lining of the small intestine. *Sci Am* 1981;**245**:154.

Mooseker MS, Tilney LG: Organization of an actin filament-membrane complex: Filament polarity and membrane attachment in the microvilli of intestinal epithelial cells. *J Cell Biol* 1975;**67**:725.

Owen D: Normal histology of the stomach. *Am J Surg Pathol* 1986;**10**:48.

Pabst R: The anatomical basis for the immune function of the gut. *Anat Embryol* (Berl) 1986;**176**:135.

Pfeiffer CJ *et al.*: *Gastrointestinal Ultrastructure.* Academic Press, 1974.

Rindi G, Torsello A, Locatelli V, Solcia E: Ghrelin expression and actions: a novel peptide for an old cell type of the diffuse endocrine system. *Exp Biol Med* 2004;**229**:1007.

Sachs G: The gastric H, K ATPase: regulation and structure/function of the acid pump of the stomach. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract.* Vol 2. Johnson LR (editor). Raven Press, 1994.

Sangiorgi E, Capecchi MR: Bmi1 is expressed in vivo in intestinal stem cells. *Nat Genet* 2008;**40**:915.

Smith DV, Margolskee RF: Making sense of taste. *Sci Am* March 2001;26.

16 Órgãos Associados ao Trato Digestivo

▸ Introdução

Os órgãos associados ao trato digestivo incluem as glândulas salivares, o pâncreas, o fígado e a vesícula biliar. As principais funções da saliva produzida pelas glândulas salivares são: umidificar e lubrificar a mucosa oral e o alimento ingerido, iniciar a digestão de carboidratos e lipídios (por meio das atividades da amilase e lipase lingual, respectivamente) e secretar substâncias germicidas protetoras, como a imunoglobulina A (IgA), a lisozima e a lactoferrina. A saliva também é muito importante na manutenção de um pH neutro na cavidade oral (função de tamponamento) e forma uma película sobre os dentes por meio de proteínas salivares ricas em prolina que se ligam ao cálcio. Em algumas espécies, mas não em seres humanos, a secreção de saliva também é importante na regulação da temperatura corporal.

Histologia aplicada

Diversos tumores originam-se em glândulas salivares, principalmente na parótida. A hipofunção das glândulas salivares maiores decorrente de doenças ou radioterapia está associada a cáries, atrofia da mucosa oral e dificuldades na fala.

As principais funções do pâncreas são produzir enzimas digestivas que atuam no intestino delgado e secretar para o sangue hormônios como a insulina e o glucagon, ambos muito importantes para o metabolismo dos nutrientes absorvidos. O fígado produz a bile, um fluido importante na digestão de gorduras. O fígado desempenha um papel essencial no metabolismo de lipídios, carboidratos e proteínas, além de inativar e metabolizar muitas substâncias tóxicas, medicamentos e drogas. Este órgão também participa do metabolismo do ferro, síntese de proteínas do plasma sanguíneo e fatores necessários para a coagulação do sangue. A vesícula biliar absorve água da bile, armazenando-a em uma forma concentrada.

▸ Glândulas salivares

São glândulas exócrinas que produzem saliva, fluido que tem funções digestivas, lubrificantes e protetoras. Além das glândulas pequenas dispersas pela cavidade oral, existem três pares de glândulas salivares maiores: as glândulas **parótida**, **submandibular (submaxilar)** e **sublingual**. Em humanos, as glândulas salivares menores secretam 10% do volume total de saliva, mas são responsáveis por aproximadamente 70% do muco que é secretado.

Uma cápsula de tecido conjuntivo rico em fibras colágenas circunda e reveste as glândulas salivares maiores. O parênquima dessas glândulas consiste em terminações secretoras e em um sistema de ductos ramificados que se arranjam em lóbulos, separados entre si por septos de tecido conjuntivo que se originam da cápsula. As terminações secretoras têm dois tipos de células secretoras – serosas ou mucosas (Figura 16.1), além das células mioepiteliais não secretoras. Esta porção secretora precede um sistema de ductos cujos componentes modificam a saliva, à medida que a conduzem para a cavidade oral.

Células serosas têm, em geral, um formato piramidal, com uma base larga que repousa sobre uma lâmina basal e um ápice com microvilos pequenos e irregulares, voltados para o lúmen (Figura 16.2). Elas exibem características de células polarizadas secretoras de proteínas. Células secretoras adjacentes estão unidas entre si por complexos juncionais e formam uma massa esférica denominada **ácino**, contendo um lúmen central (Figura 16.1).

Células mucosas apresentam, em geral, um formato cuboide ou colunar; seu núcleo é oval e encontra-se pressionado junto à base da célula. Elas exibem características de células secretoras de muco (Figuras 16.1 e 16.3), contendo glicoproteínas importantes para as funções lubrificantes da saliva. A maioria dessas glicoproteínas pertence à família das **mucinas**, cuja estrutura contém 70 a 80% de cadeias de carboidratos. As células mucosas frequentemente se organizam formando **túbulos**, que consistem em arranjos cilíndricos de células secretoras que circundam um lúmen.

No ser humano as **glândulas submandibulares e sublinguais**, células mucosas e serosas estão arranjadas em um padrão característico. As células mucosas formam túbulos, mas, no término deles, existe um grupo de células serosas que constituem as **semiluas serosas** (Figuras 16.1 e 16.3).

Células mioepiteliais, descritas no Capítulo 4, são encontradas junto à lâmina basal de terminações secretoras e a ductos intercalares (em menor extensão), que formam a porção inicial do sistema de ductos (Figura 16.1). Duas ou três células mioepiteliais envolvem a terminação secretora, e nesta porção são bem desenvolvidas e ramificadas. Nos ductos intercalares, as células mioepiteliais são mais alongadas e fusiformes, dispondo-se paralelamente ao comprimento do ducto. Essas células têm várias características semelhantes às das células musculares, incluindo a contratilidade. Entretanto, elas estabelecem junções (desmossomos) entre si e também com as células secretoras. Embora a contração das células mioepiteliais acelere a secreção de saliva, sua principal função parece ser a prevenção da distensão excessiva da terminação secretora durante a secreção, devido a um aumento da pressão luminal. Paralelamente, a contração das células mioepiteliais localizadas nos ductos intercalares aumenta o diâmetro luminal, contribuindo para uma diminuição da pressão na terminação secretora e facilitando a secreção.

No **sistema de ductos**, as terminações secretoras se continuam com os **ductos intercalares**, formados por células epiteliais cuboides. Vários desses ductos curtos se unem para formar um **ducto estriado** (Figuras 16.1 e 16.3). Os ductos são caracterizados por estriações radiais que se estendem da base das células até a altura dos núcleos. Quando observadas ao microscópio eletrônico, essas estriações consistem em invaginações da membrana plasmática basal com numerosas mitocôndrias alongadas que estão alinhadas paralelamente às invaginações; esta estrutura é característica de células transportadoras de íons. Ductos

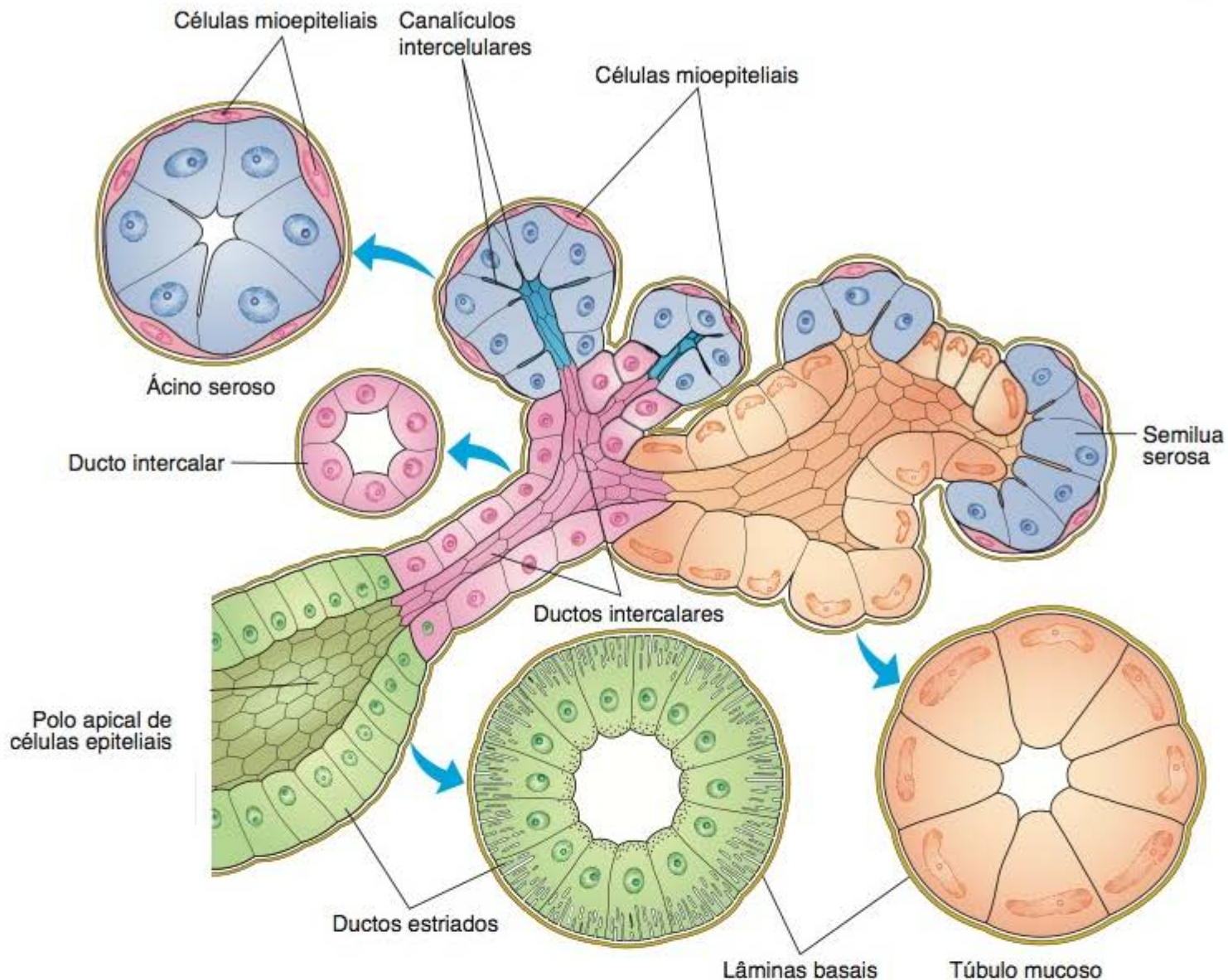



Figura 16.1 Estrutura da glândula submandibular (submaxilar). As porções secretoras são compostas por células serosas piramidais e células mucosas. Células serosas são típicas células secretoras de proteínas, com núcleo arredondado, acúmulo de retículo endoplasmático granuloso no terço basal e polo apical repleto de grânulos de secreção contendo proteínas. Os núcleos das células mucosas, achatados e com cromatina condensada, estão localizados próximo à base das células. Células mucosas contêm pouco retículo endoplasmático granuloso e grânulos de secreção característicos. Os ductos intercalares curtos são revestidos por epitélio cuboide simples. Os ductos estriados são compostos de células colunares com características de células transportadoras de íons, como invaginações da membrana basal e acúmulo de mitocôndrias. Células mioepiteliais estão representadas nas terminações secretoras.

intercalares e estriados são também denominados ductos intralobulares, devido à sua localização dentro dos lóbulos glandulares.

Os ductos estriados de cada lóbulo convergem e desembocam em ductos maiores localizados nos septos de tecido conjuntivo que separam os lóbulos, onde se tornam **ductos interlobulares ou excretores**. Estes são inicialmente formados por epitélio cuboide estratificado, mas as porções mais distais dos ductos excretores são revestidas por epitélio colunar estratificado. O ducto principal de cada glândula salivar maior desemboca na cavidade oral e, no final, é revestido por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado.

Vasos e nervos penetram as glândulas salivares maiores pelo hilo e gradualmente se ramificam até os lóbulos. Um rico plexo vascular e nervoso circunda os componentes secretores e ductais de cada lóbulo. Os capilares que circundam as terminações secretoras são muito importantes para a secreção de saliva, após estímulo pelo sistema nervoso autônomo. O estímulo parassimpático, geralmente iniciado pelo gosto ou aroma do alimento, provoca uma secreção abundante de saliva aquosa. O estímulo simpático produz uma pequena quantidade de saliva viscosa, rica em material orgânico. Essa secreção está frequentemente associada à sensação de "boca seca" (xerostomia).

Glândula parótida

A glândula parótida é uma glândula acinosa composta; sua porção secretora é constituída exclusivamente por células serosas (Figura 16.2), contendo grânulos de secreção ricos em proteínas e elevada atividade de amilase. Essa atividade é responsável pela hidrólise de boa parte dos carboidratos ingeridos. A digestão se inicia na boca e continua-se por um curto período de tempo no estômago, até que o suco gástrico acidifique o bolo alimentar e diminua consideravelmente a atividade da amilase.

Como em outras glândulas salivares, o tecido conjuntivo contém muitos plasmócitos e linfócitos. Os plasmócitos secretam IgA, que forma um complexo com um componente secretor sintetizado pelas células acinosas, células dos ductos intercalares e estriados. O complexo secretor rico em IgA (SIgA) é liberado na saliva, sendo resistente à digestão enzimática e constituindo-se em um mecanismo de defesa imunológica contra patógenos da cavidade oral.

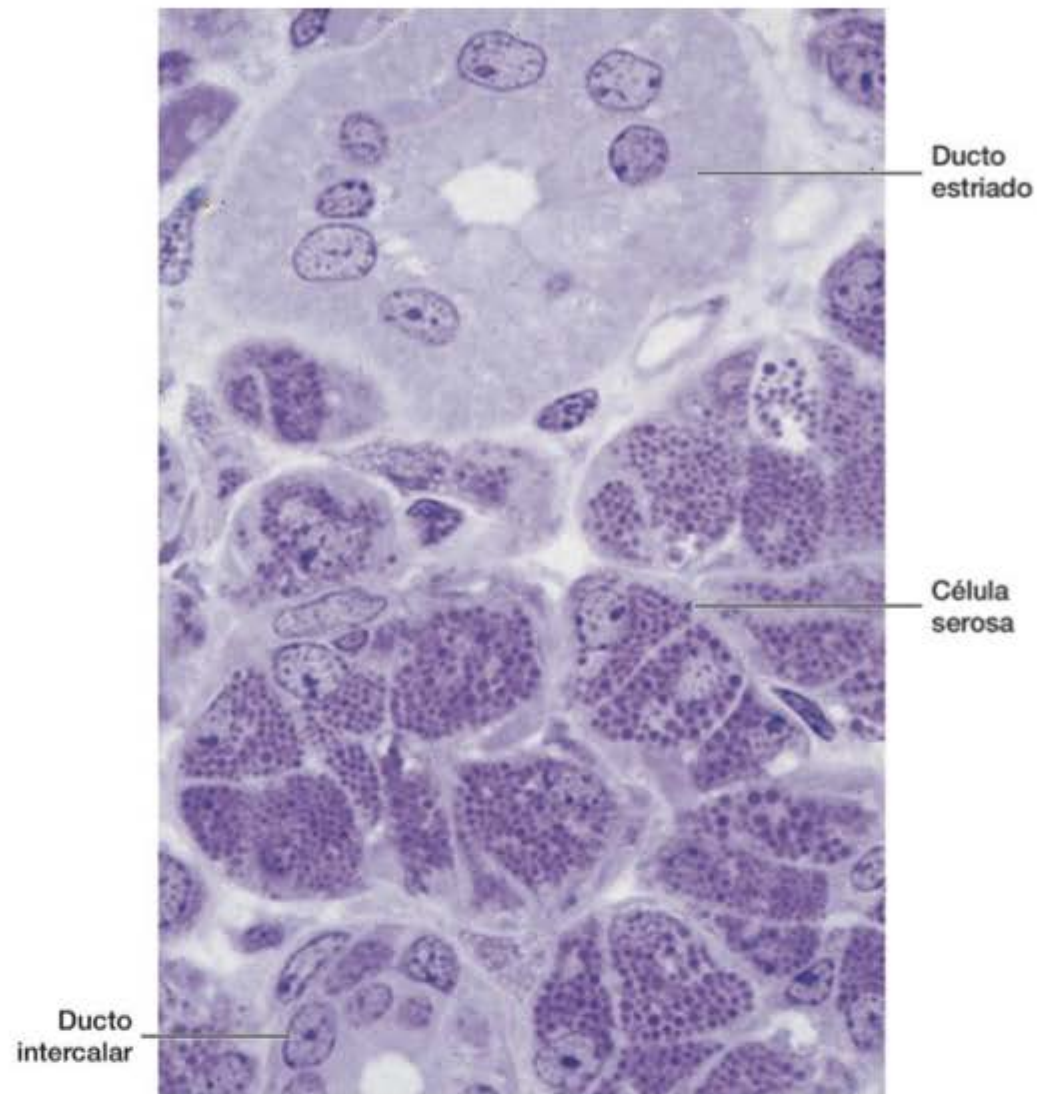



Figura 16.2 Fotomicrografia de glândula parótida. Sua porção secretora consiste em células serosas produtoras de amilase que armazenam esta enzima, dentre outras proteínas, nos grânulos de secreção. Ductos intralobulares (intercalares e estriados) também são observados. (Corte semifino. Coloração: pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

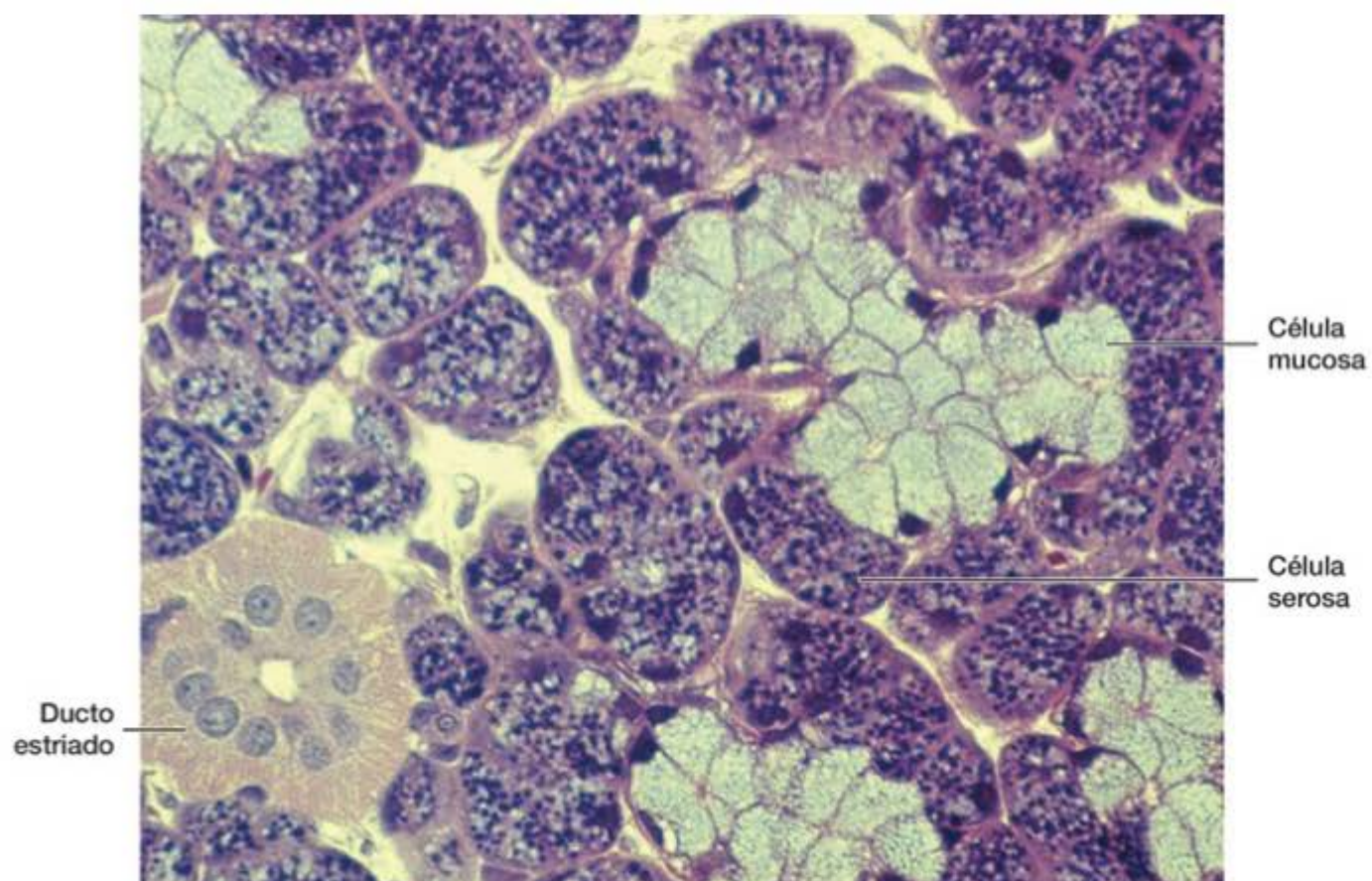



Figura 16.3 Fotomicrografia de glândula submandibular. Observe as células serosas (*escuras*) formando semiluas e células mucosas (*claras*) agrupadas em arranjo tubular, nesta glândula tubuloacinosa composta. (Coloração: pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

▪ Glândula submandibular (submaxilar)

A glândula submandibular é uma glândula tubuloacinosa composta (Figura 16.3); sua porção secretora contém tanto células serosas quanto células mucosas. As células serosas são o principal componente desta glândula, sendo facilmente diferenciadas das células mucosas pelo seu núcleo arredondado e citoplasma basófilo. Em humanos, cerca de 90% das terminações secretoras da glândula submandibular são acinosas serosas, enquanto 10% consistem em túbulos mucosos com semiluas serosas. Nas células secretoras, extensas invaginações basais e laterais voltadas para o plexo vascular aumentam a superfície para transporte de íons em aproximadamente 60 vezes, facilitando o transporte de água e eletrólitos. Em razão dessas invaginações, não é possível identificar os limites entre as células. Células serosas são responsáveis por uma fraca atividade de amilase existente nesta glândula e em sua saliva. As células que constituem as semiluas na glândula submandibular secretam a enzima lisozima, cuja atividade principal é hidrolisar as paredes de determinadas bactérias. Algumas células acinosas e dos ductos intercalares encontradas nas glândulas salivares maiores também secretam lactoferrina, que se liga ao ferro, um nutriente essencial para o crescimento bacteriano. Os ductos estriados podem ser observados facilmente na glândula submandibular humana, enquanto os ductos intercalares são muito curtos.

▪ Glândula sublingual

A glândula sublingual, assim como a submandibular, é uma glândula tubuloacinosa composta formada por células serosas e mucosas. As células mucosas predominam nesta glândula, enquanto as células serosas apresentam-se exclusivamente constituindo semiluas serosas na extremidade de túbulos mucosos (Figura 16.4). Assim como na glândula submandibular, as células que formam as semiluas serosas nessa glândula secretam lisozima.

▪ Glândulas salivares menores

Estas glândulas não encapsuladas estão distribuídas em toda mucosa oral e submucosa. A saliva é produzida por pequenas unidades secretoras e é conduzida à cavidade oral em ductos curtos, com pouca modificação de seu conteúdo. Embora existam variações, as glândulas salivares menores normalmente produzem muco. As glândulas serosas na parte posterior da língua (Capítulo 15) são exceção. Agregados de linfócitos podem ser encontrados nas glândulas salivares menores, associados à secreção de IgA.

Histologia aplicada

Xerostomia (ou "boca seca") é uma condição associada a dificuldades em mascar, engolir, saborear e falar, assim como a cáries dentárias e atrofia da mucosa oral. As causas mais comuns são modificações sistêmicas (principalmente em idosos), altas doses de radiação e algumas doenças, como a síndrome de Sjögren. Esta síndrome tem origem autoimune e é caracterizada por infiltração linfocitária em glândulas exócrinas, particularmente em glândulas salivares e lacrimais. Características clínicas são observadas na pele, nos olhos, na cavidade oral e nas glândulas salivares, bem como nos sistemas nervoso, musculoesquelético, urogenital e vascular.

▸ Pâncreas

O pâncreas é uma glândula mista exócrina e endócrina, que produz enzimas digestivas e hormônios. As enzimas são armazenadas e secretadas por células da porção exó-

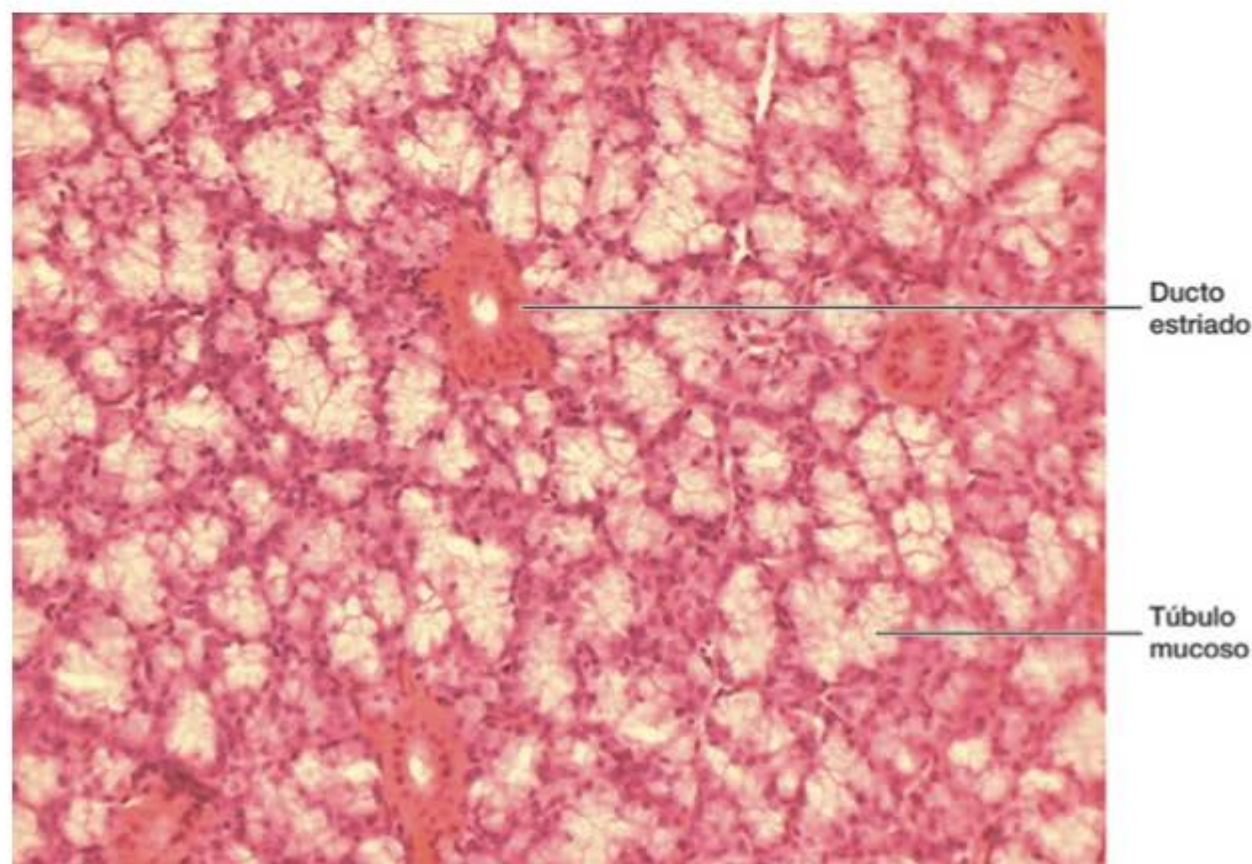



Figura 16.4 A fotomicrografia de glândula sublingual mostra a predominância de células mucosas. (Coloração: hematoxilina-eosina. Pequeno aumento.) (Imagem de M.F. Santos.)

crina, arranjadas em ácinos. Os hormônios são sintetizados em grupamentos de células epiteliais endócrinas conhecidos como ilhotas pancreáticas (*ilhotas de Langerhans*) (ver Capítulo 21). A porção exócrina do pâncreas é uma glândula acinosa composta, similar à glândula parótida em estrutura. Em cortes histológicos, a distinção entre essas duas glândulas pode ser feita com base na ausência de ductos estriados e na existência das ilhotas pancreáticas (de Langerhans) no pâncreas. Outro detalhe característico do pâncreas é a penetração das porções iniciais dos ductos intercalares no lúmen dos ácinos. Núcleos circundados por citoplasma claro pertencem às **células centroacinosas**, que constituem a porção intra-acinosa dos ductos intercalares (Figuras 16.5 e 16.6). Essas células são encontradas apenas nos ácinos pancreáticos. **Ductos intercalares** são tributários de **ductos interlobulares** maiores revestidos por epitélio colunar. O ácino pancreático exócrino é constituído por várias células serosas que circundam um lúmen (Figuras 16.6 a 16.8). Essas células são polarizadas, com um núcleo esférico, sendo típicas células secretoras de proteínas. O número de grânulos de secreção (grânulos de zimogênio) existentes em cada célula varia de acordo com a fase digestiva, sendo máximo em animais em jejum.

Uma cápsula delgada de tecido conjuntivo reveste o pâncreas e envia septos para o seu interior, separando-o em lóbulos. Os ácinos são circundados por uma lâmina basal que é sustentada por uma bainha delicada de fibras reticulares. O pâncreas também tem uma rede capilar extensa, essencial para o processo de secreção.

Além de água e íons, o pâncreas exócrino humano secreta diversas proteinases (**tripsinogênios 1**, **2** e **3**, **quimiotripsinogênio**, **pré-elastases 1** e **2**, **proteinase E**, **calicreinogênio**, **pré-carboxipeptidases A1**, **A2**, **B1** e **B2**),

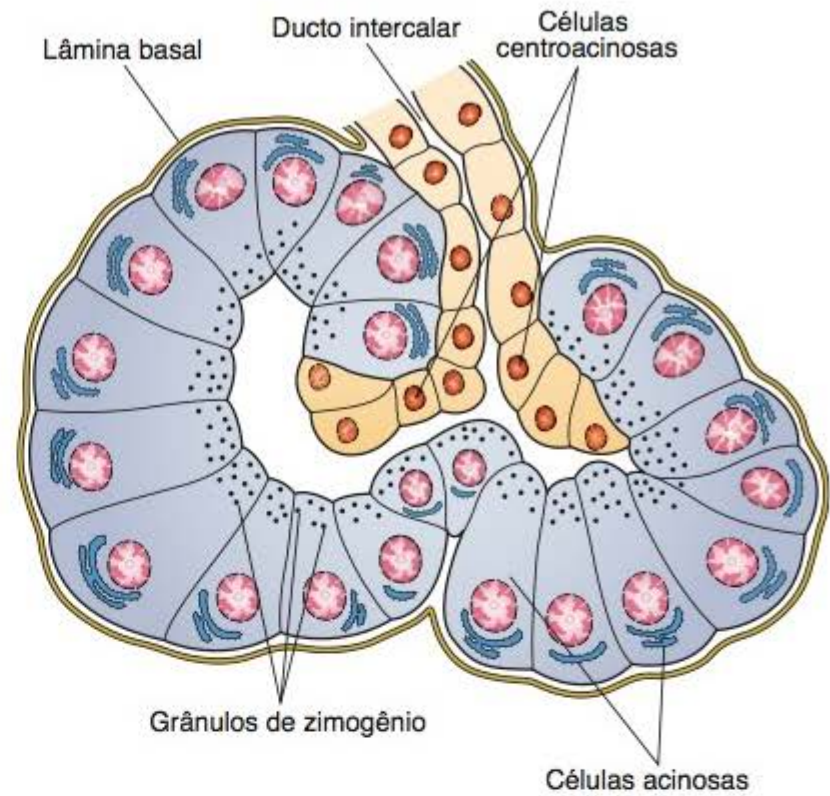



Figura 16.5 Ilustração da estrutura de um ácino pancreático. Células acinosas (*escuras*) são piramidais, com grânulos no polo apical e retículo endoplasmático granuloso na base. O ducto intercalar penetra parcialmente o ácino. Essas células ductais são conhecidas como células centroacinosas (*claras*). Observe a ausência de células mioepiteliais.

amilase, **lipases** (**lipase de triglicerídios**, **colipase** e **hidrolase carboxil-éster**), **fosfolipase A2** e **nucleases** (**ribonuclease**, **desoxirribonuclease**). A maioria das enzimas é armazenada na forma inativa (pré-enzimas) nos grânulos de secreção das células acinosas, sendo ativadas no lúmen do intestino delgado após a secreção. Este fato é muito importante para a proteção do pâncreas contra a atividade dessas enzimas.

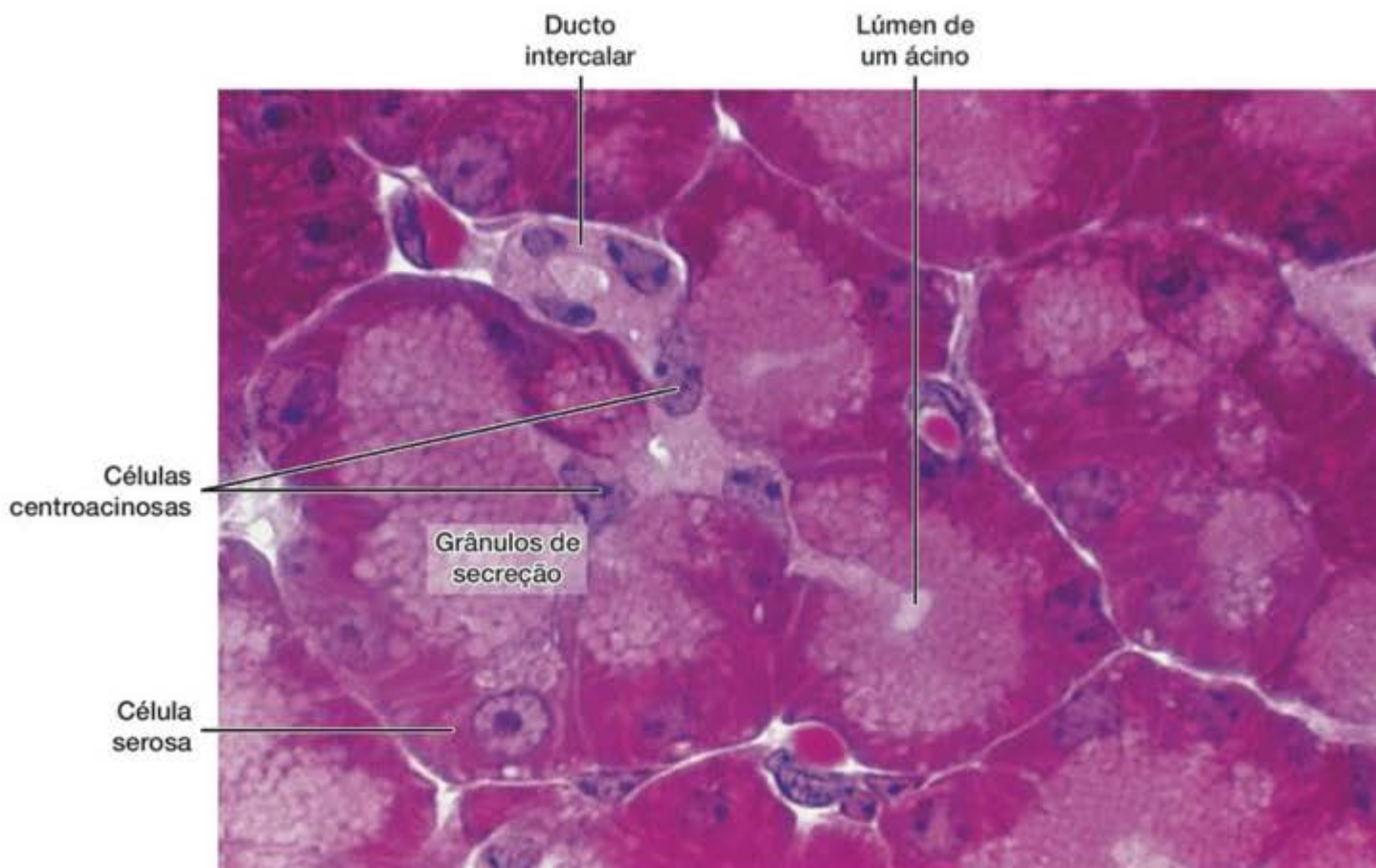



Figura 16.6 A fotomicrografia do pâncreas exócrino mostra seus principais componentes. (Coloração: pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

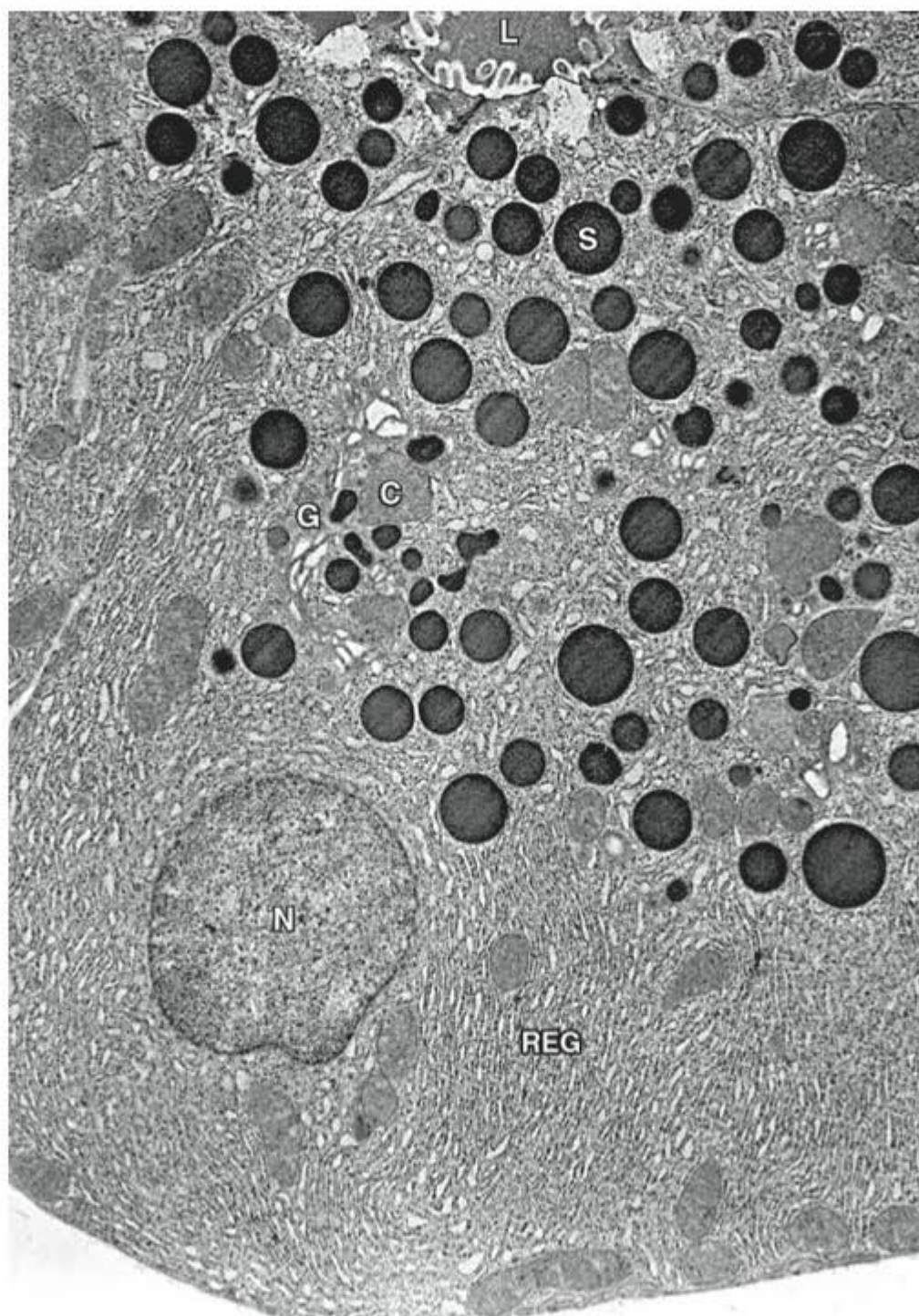



Figura 16.7 Micrografia eletrônica de uma célula acinosa de pâncreas de rato. Observe o núcleo (N) circundado por numerosas cisternas do retículo endoplasmático granuloso (REG) próximo à base da célula. O complexo de Golgi (G) está situado no polo apical, associado a vacúolos de condensação (C) e numerosos grânulos de secreção maduros (S). O lúmen (L) contém proteínas recentemente secretadas pela célula por exocitose. (8.000×.)

Histologia aplicada

Na pancreatite hemorrágica aguda as pré-enzimas podem ser ativadas e digerir todo o pâncreas, levando a complicações muito sérias. Esse quadro pode ser provocado por alcoolismo, fatores metabólicos, cálculos biliares, trauma, infecção e uso de determinados fármacos e drogas.

A secreção pancreática exócrina é controlada principalmente por meio de dois hormônios – **secretina** e **colecistoquinina** – que são produzidos por células enteroendócrinas da mucosa intestinal (duodeno e jejuno). O estímulo do nervo vago (parassimpático) também aumenta a secreção pancreática. Na verdade, hormônios e sistema nervoso agem conjuntamente no controle da secreção pancreática.

A existência de ácido (pH < 4,5) no lúmen intestinal é um forte estímulo para a secreção de secretina. Esse hormônio promove uma secreção fluida abundante, pobre em atividade enzimática e rica em bicarbonato. Esta secreção alcalina é produzida pelas células dos ductos intercalares e serve para neutralizar a acidez do **quimo** (alimento parcialmente digerido), para que as enzimas pancreáticas possam funcionar em sua faixa ótima de pH (neutro). A liberação de colecistoquinina é estimulada por ácidos graxos de cadeia longa, ácido gástrico e alguns aminoácidos essenciais no lúmen intestinal. A colecistoquinina promove uma secreção pouco abundante e rica em enzimas. Este hormônio atua principalmente na extrusão dos grânulos

Histologia aplicada

Em condições de desnutrição extrema como kwashiorkor, células acinosas pancreáticas e outras células que secretam proteínas ativamente sofrem atrofia e perdem parte de seu retículo endoplasmático granuloso. A produção de enzimas digestivas é, portanto, prejudicada.

Figura 16.8 A micrografia eletrônica mostra o ápice de duas células acinosas pancreáticas (A) e uma célula centroacinosa (C) de pâncreas de rato. Observe a ausência de grânulos de secreção e a escassez de retículo endoplasmático granuloso na célula centroacinosa, quando comparada às células acinosas. L, lúmen acinar. (30.000×.)

de zimogênio. A ação integrada da secretina e colecistoquinina provê a secreção abundante de suco pancreático alcalino, rico em enzimas.

▶ Fígado

O fígado é o segundo maior órgão do corpo (o maior é a pele) e a maior glândula, pesando cerca de 1,5 kg. Está situado na cavidade abdominal abaixo do diafragma. O fígado é o órgão no qual os nutrientes absorvidos no trato digestivo são processados e armazenados para serem utilizados por outros órgãos. É, portanto, uma interface entre o sistema digestivo e o sangue. Grande parte do sangue transportado para o fígado chega pela veia porta (70 a 80%); menor porcentagem é suprida pela artéria hepática. Todos os nutrientes absorvidos pelo intestino chegam ao fígado pela veia porta, exceto os lipídios complexos (**quilomícrons**), que chegam pela artéria hepática. A posição do fígado no sistema circulatório é ideal para captar, transformar e acumular metabólitos e para a neutralização e eliminação de substâncias tóxicas. A eliminação ocorre na bile, uma secreção exócrina do fígado, importante para a digestão de lipídios. O fígado também exerce função muito importante na produção de proteínas plasmáticas, como a albumina e outras proteínas carreadoras.

O fígado é revestido por uma cápsula delgada de tecido conjuntivo que se torna mais espessa no **hilo**, por onde a veia porta e a artéria hepática penetram o fígado e por onde saem os ductos hepáticos direito e esquerdo, bem como os linfáticos. Esses vasos e ductos são circundados por tecido conjuntivo ao longo de toda a sua extensão, até o término (ou origem), nos espaços porta entre os lóbulos hepáticos. Neste ponto, forma-se uma delicada rede de fibras reticulares que suporta os hepatócitos (células do fígado) e células endoteliais dos capilares sinusoides.

▪ Lóbulo hepático

O componente estrutural básico do fígado é a célula hepática, ou **hepatócito** (Gr. *hepar,* fígado, + *kytos,* célula). Essas células epiteliais estão agrupadas em placas interconectadas. Em cortes histológicos, unidades estruturais denominadas **lóbulos hepáticos** podem ser observadas

(Figura 16.9). O lóbulo hepático é formado por uma massa poligonal de tecido cujo tamanho oscila em torno de 0,7 × 2 mm (Figuras 16.9 e 16.10). Em determinados animais (p. ex., porcos), os lóbulos são separados entre si por uma camada de tecido conjuntivo. Isso não ocorre em humanos, nos quais os lóbulos estão em contato ao longo de grande parte de seu comprimento, tornando difícil o estabelecimento de limites exatos entre lóbulos diferentes. Em algumas regiões da periferia dos lóbulos existe tecido conjuntivo contendo ductos biliares, vasos linfáticos, nervos e vasos sanguíneos. Essas regiões, os **espaços porta**, são encontradas nos cantos dos lóbulos. O fígado humano contém de 3 a 6 espaços porta por lóbulo, cada um contendo um ramo da veia porta, um ramo da artéria hepática, um ducto (parte do sistema de ductos biliares) e vasos linfáticos (Figura 16.9). A veia porta contém sangue proveniente do trato digestivo, pâncreas e baço. A artéria hepática contém sangue proveniente do tronco celíaco da aorta abdominal. O ducto, revestido por epitélio cúbico, transporta bile sintetizada pelos hepatócitos, a qual desemboca no ducto hepático. Um ou mais linfáticos transportam linfa, a qual eventualmente entra na circulação sanguínea. Todas essas estruturas estão envolvidas em uma bainha de tecido conjuntivo (Figura 16.11).

Os hepatócitos estão radialmente dispostos no lóbulo hepático, arranjados como os tijolos de uma parede. Essas placas celulares estão direcionadas da periferia do lóbulo para o seu centro e anastomosam-se livremente, formando um labirinto semelhante a uma esponja (Figura 16.10). Os espaços entre essas placas contêm capilares, os **sinusoides** hepáticos (Figuras 16.10 e 16.11). Como discutido no Capítulo 11, capilares sinusoides são vasos irregularmente dilatados compostos por uma camada descontínua de células endoteliais fenestradas. As fenestras têm cerca de 100 nm de diâmetro e geralmente estão agrupadas (Figura 16.12).

As células endoteliais são separadas dos hepatócitos adjacentes por uma lâmina basal descontínua (dependendo da espécie) e um espaço subendotelial conhecido como **espaço de Disse**, que contém microvilos dos hepatócitos (Figuras 16.12, 16.16 e 16.19). Fluidos provenientes do sangue percolam rapidamente a parede endotelial e fazem um contato muito próximo com a parede dos hepatócitos, o que possibilita uma troca fácil de macromoléculas entre o lúmen sinusoidal e os hepatócitos, e vice-versa. Essa troca é fisiologicamente importante não apenas devido ao grande número de macromoléculas (p. ex., lipoproteínas, albumina, fibrinogênio) secretadas dos hepatócitos para o sangue, mas também porque o fígado capta e cataboliza muitas moléculas grandes. O sinusoide é circundado e sustentado por uma delicada bainha de fibras reticulares (Figura 16.11). Além das células endoteliais, os sinusoides contêm macrófagos conhecidos como **células de Kupffer** (Figura 16.13). Essas células são encontradas na superfície luminal das células endoteliais, e suas principais funções são: metabolizar hemácias velhas, digerir hemoglobina, secretar proteínas relacionadas com processos imunológicos e destruir bactérias que eventualmente penetrem o sangue portal a partir do intestino grosso. Células de Kupffer constituem cerca de 15% da população celular no

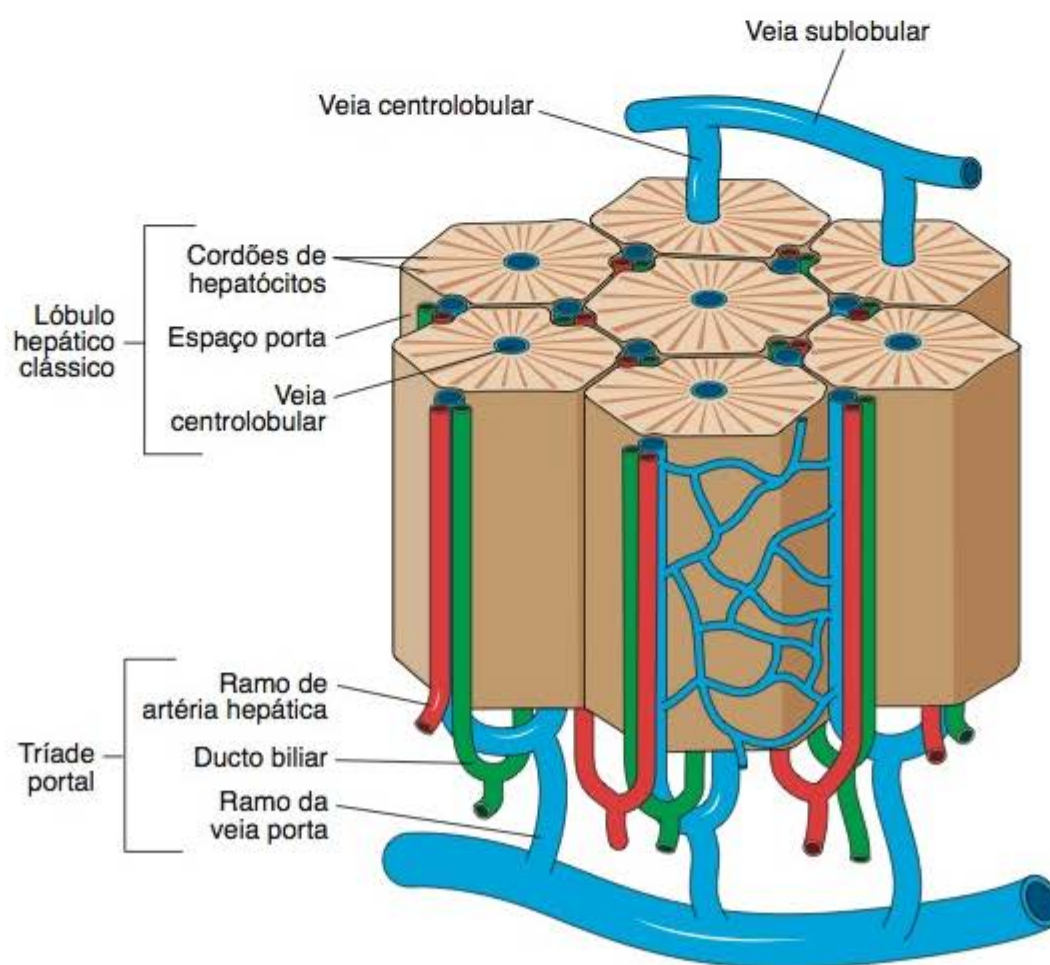



Figura 16.9 Desenho esquemático que ilustra os lóbulos hepáticos do fígado. Cada lóbulo é composto por cordões de hepatócitos que são entremeados por capilares sinusoides (não representados nesta ilustração), os quais desembocam em uma veia centrolobular. Na periferia do lóbulo há tecido conjuntivo, no qual se encontra o espaço porta, que contém a tríade portal (arteríola, vênula e ducto biliar). Há também vasos linfáticos e nervos (não representados). (Adaptada de Bourne G: An *Introduction to Functional Histology*, Churchill, 1953.)

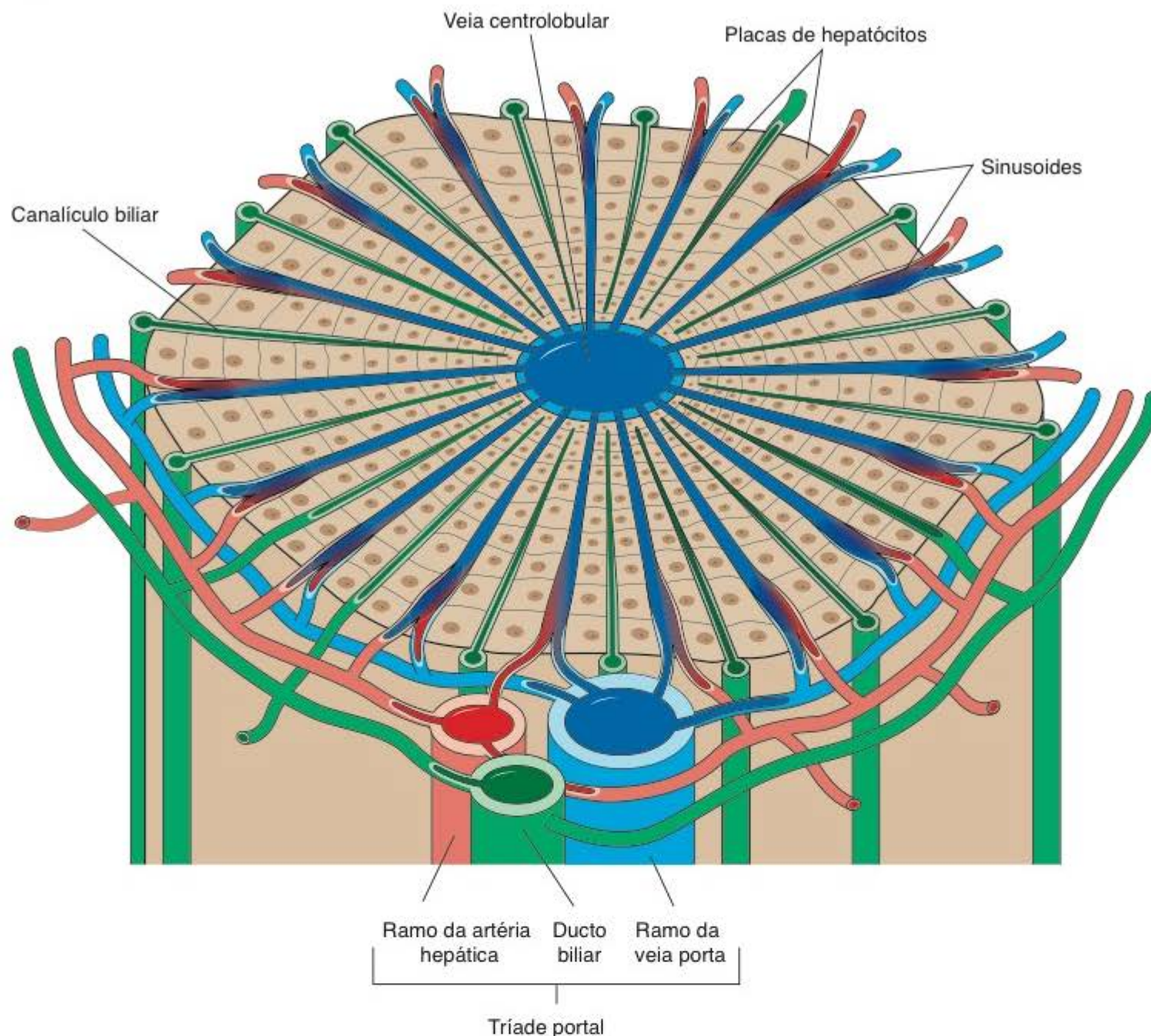



Figura 16.10 Desenho esquemático de um lóbulo hepático. O espaço porta está na periferia, e, a partir da arteríola e da vênula, o sangue flui para os sinusoides, que desembocam na veia centrolobular. Cordões de hepatócitos se organizam de forma radial, e, a partir de cada célula, a bile produzida é escoada nos caníulos biliares que convergem na periferia do lóbulo para o ducto biliar.

fígado. Muitas estão localizadas na região periférica do lóbulo hepático, onde são muito ativas na fagocitose. No espaço de Disse (espaço perissinusoidal) células armazenadoras de lipídios, também denominadas **células de Ito**, contêm inclusões lipídicas ricas em vitamina A. No fígado saudável estas células desempenham várias funções, como captação, armazenamento e liberação de retinoides, síntese e secreção de várias proteínas da matriz extracelular e proteoglicanos, secreção de fatores de crescimento e citocinas e regulação do diâmetro do lúmen sinusoidal em resposta a diferentes fatores reguladores (prostaglandinas, tromboxano A2 etc.).

Histologia aplicada

No fígado cronicamente doente as células de Ito proliferam e adquirem características de miofibroblastos, com ou sem as inclusões lipídicas. Sob tais condições, essas células são observadas próximo aos hepatócitos lesionados e são muito importantes no desenvolvimento da fibrose, inclusive da fibrose secundária à doença alcoólica do fígado.

Suprimento sanguíneo

O fígado é um órgão incomum, por receber sangue de duas fontes diferentes: 80% do sangue derivam da veia porta, que transporta o sangue pouco oxigenado e rico em nutrientes proveniente das vísceras abdominais, enquanto os 20% restantes derivam da artéria hepática, que fornece sangue rico em oxigênio (Figuras 16.9, 16.10 e 16.14).

Sistema portal venoso

A **veia porta** ramifica-se repetidamente e envia pequenas **vênulas portais (interlobulares)** aos espaços porta. As vênulas portais ramificam-se em **vênulas distribuidoras**, que correm ao redor da periferia do lóbulo. A partir das vênulas distribuidoras, pequenas vênulas desembocam nos **capilares sinusoides**. Os sinusoides correm radialmente, convergindo para o centro do lóbulo para formar a **veia central ou veia centrolobular** (Figuras 16.9 a 16.11). Este vaso tem parede delgada constituída apenas por células endoteliais, suportadas por uma quantidade esparsa de fibras colágenas. À medida que a veia central progride ao longo do lóbulo, ela recebe mais e mais sinusoides, aumentando

VC

Sinusoide

A

Ramo da artéria hepática

Ducto biliar

Ramo da veia porta

B

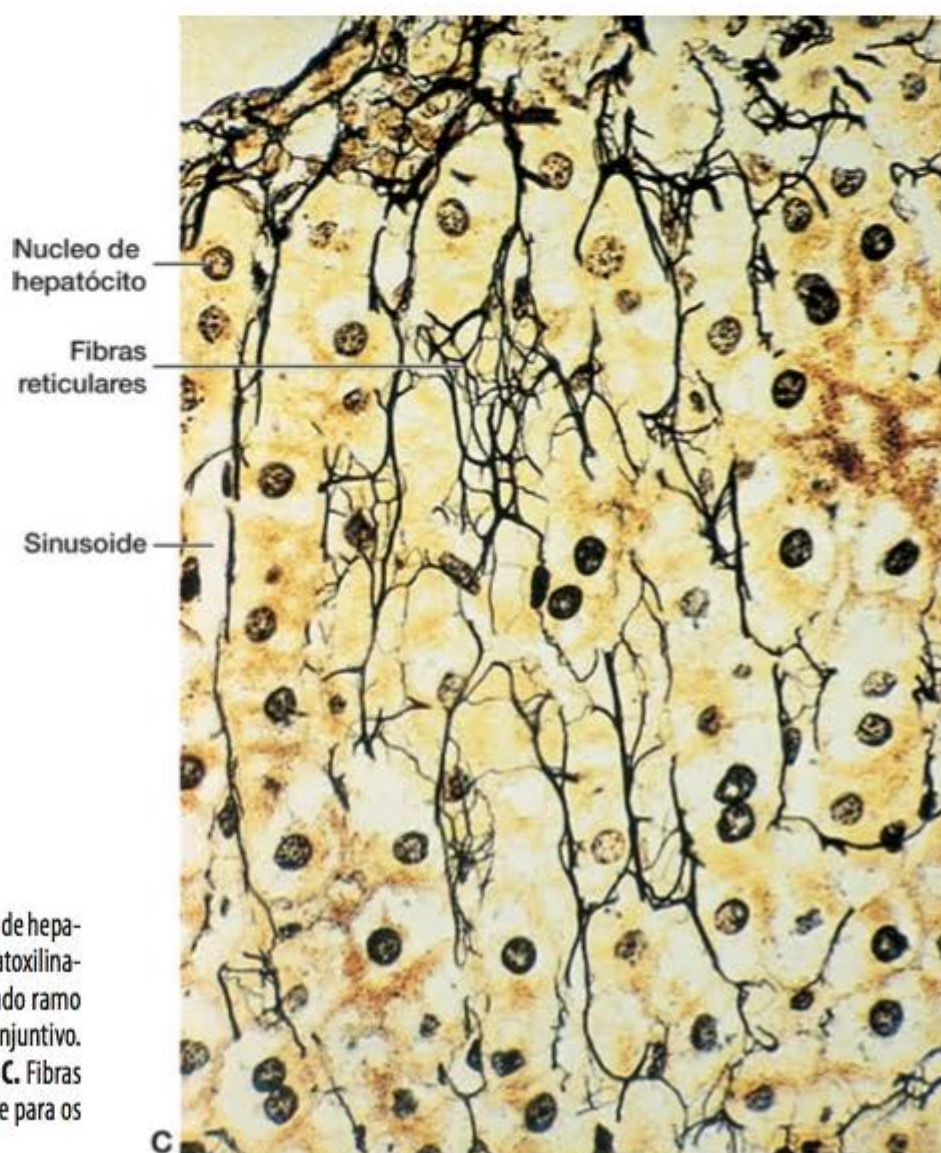
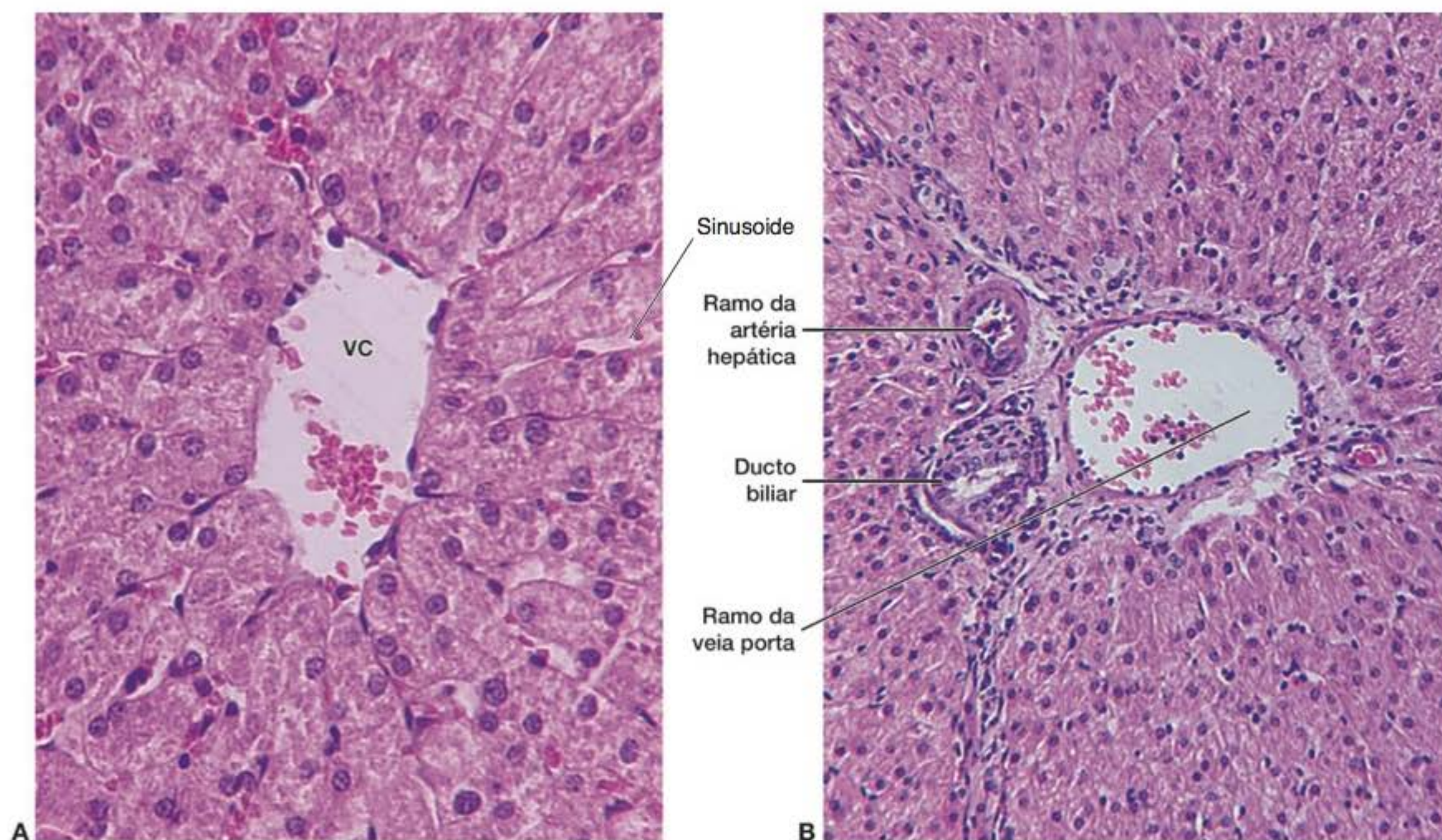



Figura 16.11 Fotomicrografia do fígado. **A.** Veia central (VC). Observe as placas de hepatócitos limitando os espaços ocupados pelos capilares sinusoides. (Coloração: hematoxilina-eosina. Médio aumento.) (Imagem de M.F. Santos.) **B.** Um espaço porta contendo ramo da artéria hepática, ramo da veia porta e ducto biliar, circundados por tecido conjuntivo. (Coloração: hematoxilina-eosina. Pequeno aumento.) (Imagem de M.F. Santos.) **C.** Fibras reticulares constituídas por colágeno III no lóbulo, formando uma rede de suporte para os hepatócitos. (Impregnação pela prata. Médio aumento.)

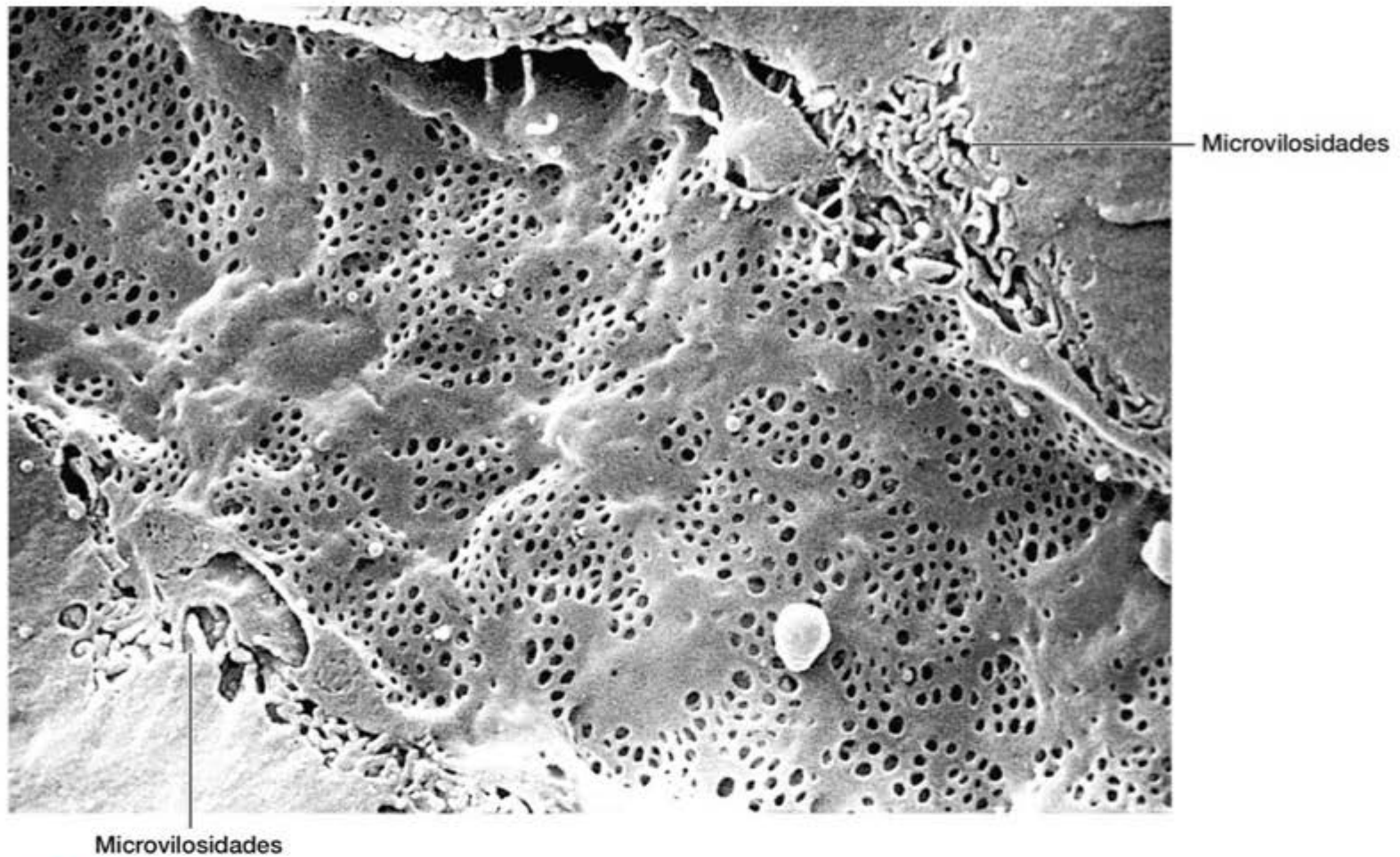



Figura 16.12 A micrografia eletrônica de varredura mostra o revestimento endotelial de um capilar sinusoide no fígado de rato, com fenestras agrupadas em sua parede. Nas bordas, detalhes de hepatócitos cortados podem ser observados, como as microvilosidades protraindo-se nos espaços de Disse. (6.500×. Cortesia de E Wisse.)

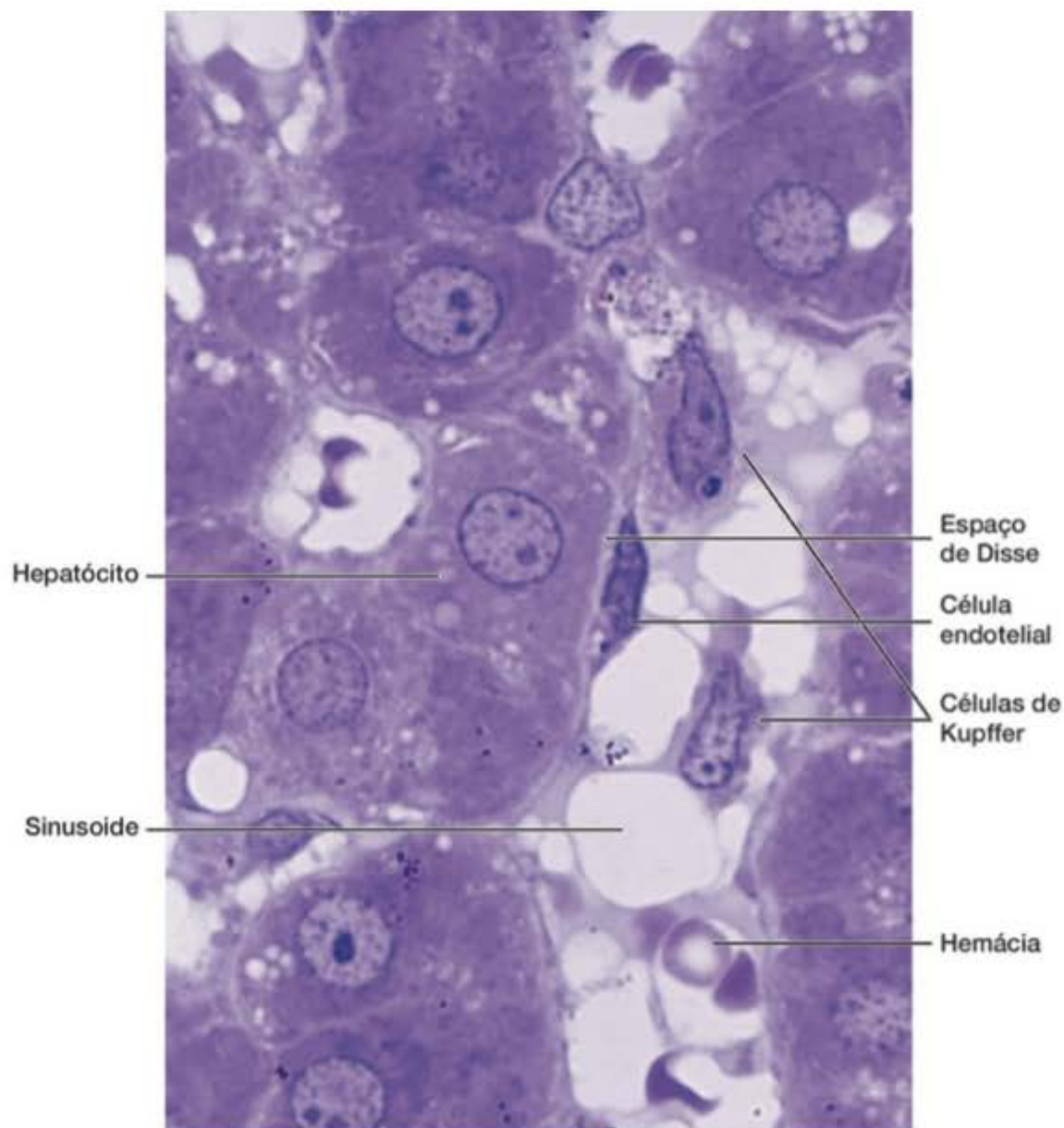



Figura 16.13 A fotomicrografia do fígado mostra capilares sinusoides com suas células endoteliais próximas dos hepatócitos. A pequena fenda entre os hepatócitos e as células endoteliais constitui o espaço de Disse. Células de Kupffer podem ser observadas no interior do sinusoide. (Corte semifino. Coloração: pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

Região perilobular

Região centrolobular

Fluxo sanguíneo

Espaço de Disse

Células perilobulares

Células centrolobulares

Oxigênio

Hormônios extra-hepáticos

Enzimas-chave da via glicolítica

Enzimas-chave da síntese e degradação de glicogênio

Enzimas-chave da oxidação de ácidos graxos

Enzimas-chave da síntese de ácidos graxos

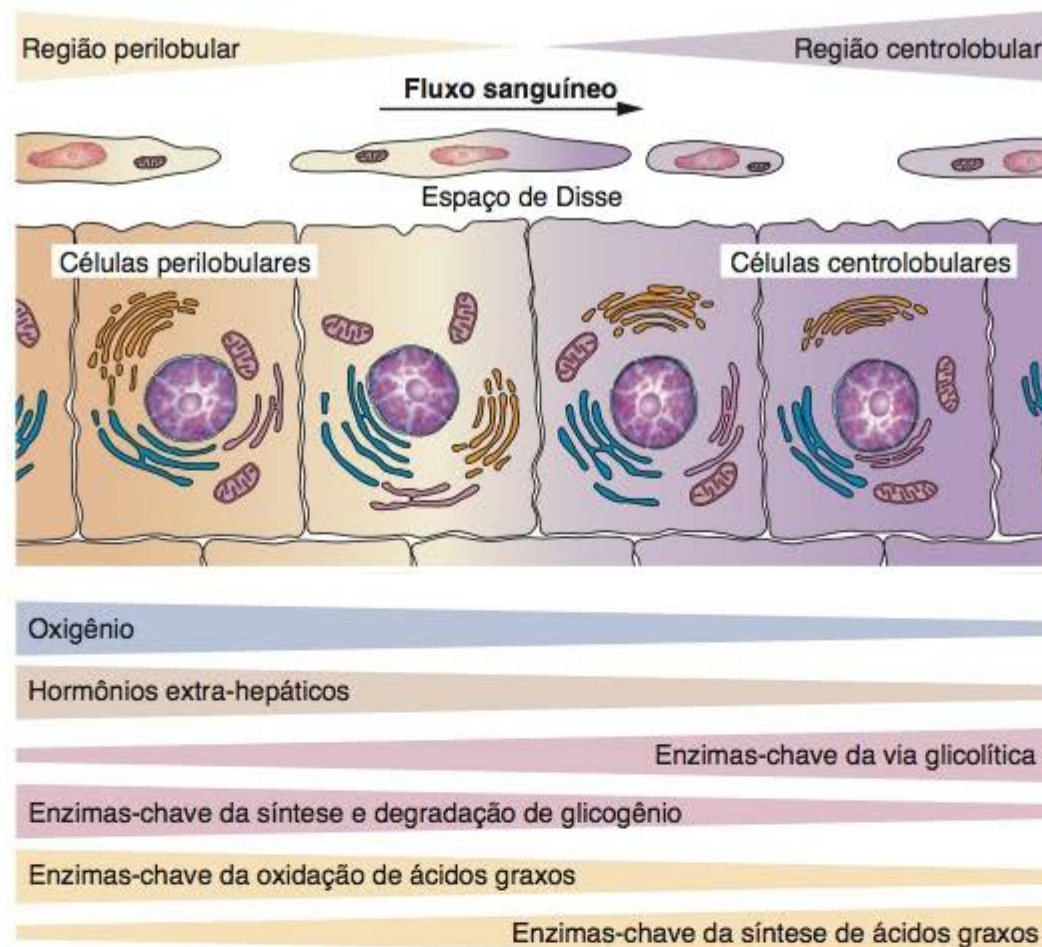



Figura 16.14 Heterogeneidade dos hepatócitos nas regiões perilobular e centrolobular. (Cortesia de A. Brecht.) Células na região perilobular são aquelas mais próximas do espaço porta e, consequentemente, as primeiras a alterar o conteúdo do sangue ou a serem afetadas por ele. As próximas são as células na região intermediária, enquanto as células da região centrolobular recebem o sangue já alterado pelas células das regiões anteriores. Por exemplo, após uma refeição, células da periferia dos lóbulos são as primeiras a receber a glicose absorvida e armazená-la em glicogênio. A glicose não captada por essas células é provavelmente utilizada pelas células da próxima região. No jejum, as células periféricas (perilobulares) seriam as primeiras a responder à queda na glicemia, quebrando glicogênio e liberando glicose para a circulação sanguínea. Neste processo, células das regiões intermediária e centrolobular não respondem à condição de jejum até que o estoque de glicogênio nas células perilobulares seja depletado. Este arranjo em zonas é responsável por algumas das diferenças na suscetibilidade dos hepatócitos a diversos agentes nocivos ou em condições patológicas.

gradualmente em diâmetro. Ao final, ela deixa o lóbulo em sua base fundindo-se com a **veia sublobular**, de diâmetro maior (Figura 16.9). As veias sublobulares gradualmente convergem e se fundem, formando duas ou mais grandes **veias hepáticas** que desembocam na veia cava inferior.

O sistema portal contém sangue proveniente do pâncreas, baço e intestino. Os nutrientes absorvidos no intestino são acumulados e transformados no fígado, no qual substâncias tóxicas são também neutralizadas e eliminadas.

Sistema arterial

A **artéria hepática** ramifica-se repetidamente e forma as **arteríolas interlobulares**, localizadas nos espaços porta. Algumas dessas arteríolas irrigam as estruturas do espaço porta e outras formam arteríolas que desembocam diretamente nos sinusoides, provendo uma mistura de sangue arterial e venoso portal nesses capilares (Figura 16.10). A principal função do sistema arterial é suprir os hepatócitos com uma quantidade adequada de oxigênio. O sangue flui da periferia para o centro do lóbulo hepático. Consequentemente, oxigênio e metabólitos, assim como todas as substâncias tóxicas e não tóxicas absorvidas no intestino, alcançam primeiro as células periféricas e posteriormente as células centrais dos lóbulos. Esta direção do fluxo sanguíneo explica parcialmente por que o comportamento das células mais periféricas (perilobulares) difere daquele das células mais centrais (centrolobulares) (Figura 16.14). Essa dualidade de comportamento dos hepatócitos é particularmente evidente em determinadas patologias, em que alterações podem ser observadas nas células periféricas ou nas células centrais do lóbulo.

Hepatócito

Hepatócitos são células poliédricas, com seis ou mais superfícies, com diâmetro de 20 a 30 mm. Em cortes corados com hematoxilina e eosina (HE), o citoplasma do hepatócito é eosinofílico, principalmente devido ao grande número de mitocôndrias e algum retículo endoplasmático liso. Hepatócitos localizados a distâncias variáveis dos espaços porta mostram diferenças em suas características estruturais, histoquímicas e bioquímicas. A superfície de cada hepatócito está em contato com a parede do capilar sinusoide, através do espaço de Disse, e com a superfície de outros hepatócitos. Sempre que dois hepatócitos se encontram, eles delimitam um espaço tubular entre si conhecido como **canalículo biliar** (Figuras 16.10 e 16.15 a 16.19). Os canalículos, que constituem a primeira porção do sistema de ductos biliares, são espaços tubulares com cerca de 1 a 2 μm de diâmetro. Eles são delimitados apenas pela membrana plasmática de dois hepatócitos e contêm poucos microvilos em seu interior (Figuras 16.16 e 16.17). As mem-

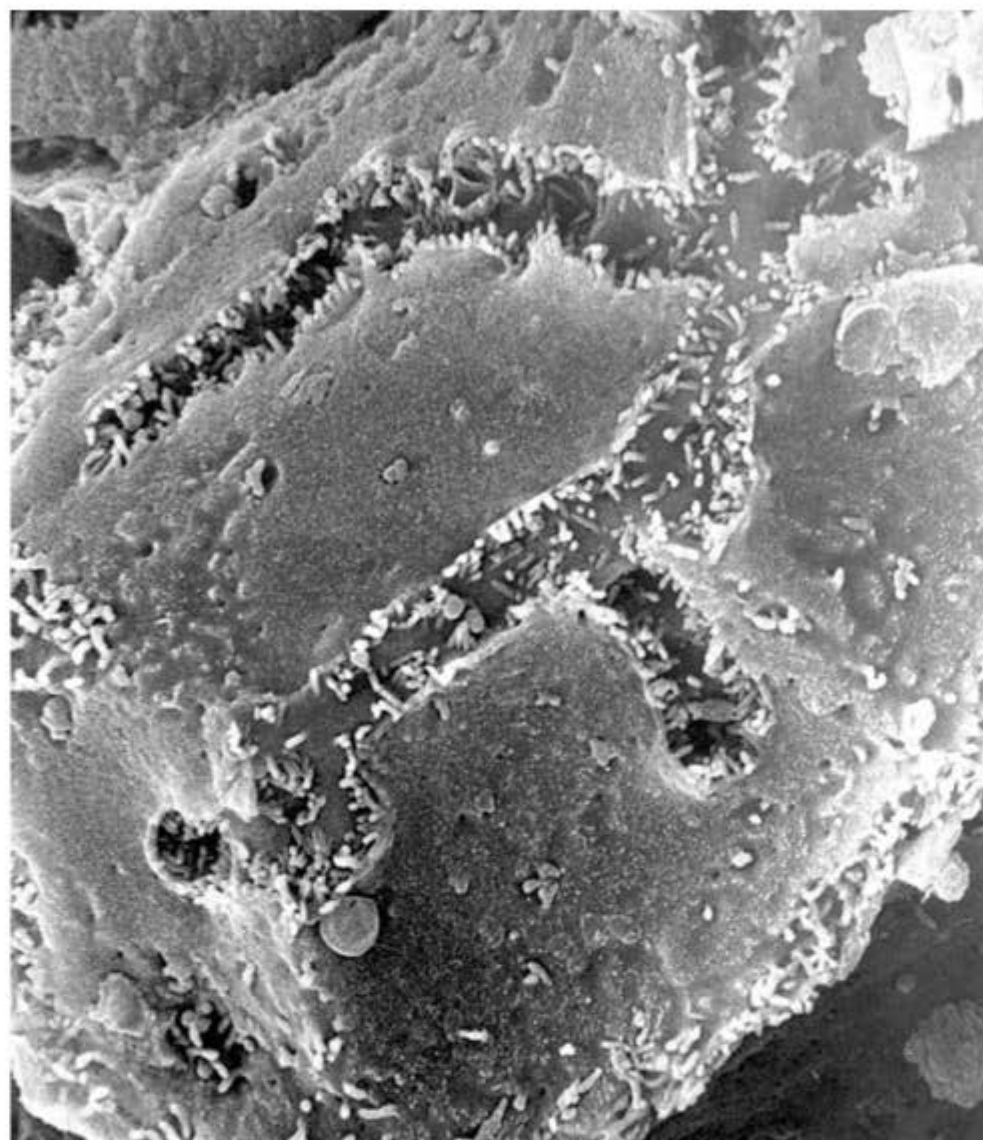



Figura 16.15 A micrografia eletrônica de varredura mostra a ramificação dos canalículos biliares no fígado. Observe os microvilos na superfície interna do canalículo. (Reproduzida, com autorização, de Motta P *et al.*: *The Liver: An Atlas of Scanning Electron Microscopy.* Igaku-Shonin, 1978.)

Sinusoide
Lipídio
REG
Endotélio do sinusoide
Mitocôndrias
Junção de oclusão (*tight*)
Canalículo biliar
REL
Junção de oclusão (*tight*)
Golgi
Lisossomo
Desmossomo
Microvilosidade
Espaço de Disse
Espaço intercelular
Fibras reticulares
Endotélio
Glicogênio

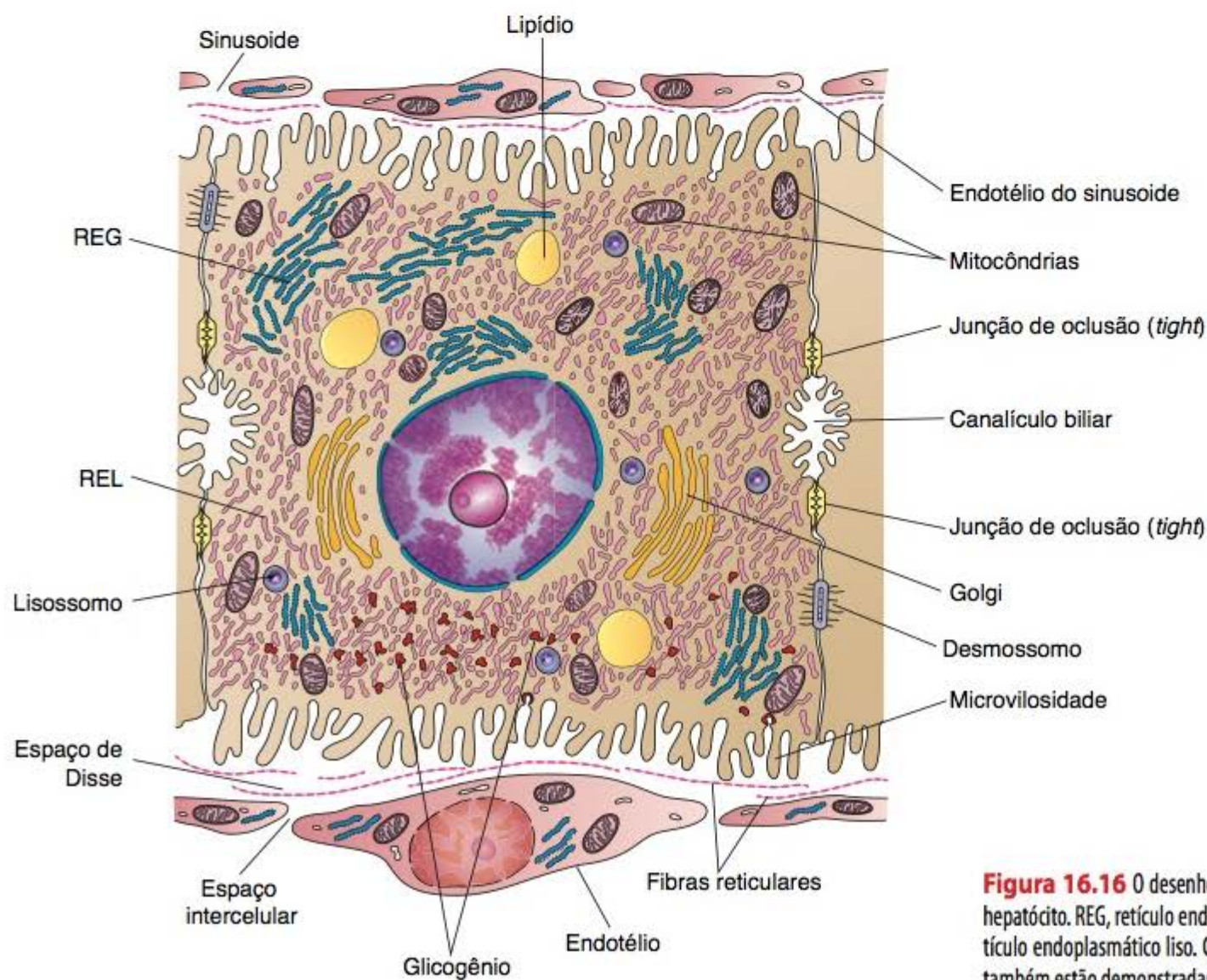



Figura 16.16 O desenho ilustra a ultraestrutura de um hepatócito. REG, retículo endoplasmático granuloso; REL, retículo endoplasmático liso. Células dos capilares sinusoides também estão demonstradas. (10.000×.)

branas celulares próximas desse canalículo estão unidas firmemente por junções de oclusão (descritas no Capítulo 4). Junções comunicantes do tipo *gap* são frequentes entre os hepatócitos e são importantes na comunicação intercelular, participando do processo de coordenação das atividades fisiológicas dessas células. Os canalículos biliares formam uma rede complexa que se anastomosa progressivamente ao longo das placas do lóbulo hepático, terminando na região do espaço porta (Figuras 16.9 e 16.10). Sendo assim, a bile flui progressivamente na direção contrária do sangue, do centro do lóbulo para a sua periferia. Na periferia, a bile adentra os **dúctulos biliares** (**canais de Hering**) (Figuras 16.10 e 16.18), constituídos por células cuboidais. Após uma curta distância, esses canais terminam nos **ductos biliares** localizados no espaço porta (Figuras 16.9, 16.10 e 16.18). Ductos biliares são formados por epitélio cuboide ou colunar e contêm uma bainha distinta de tecido conjuntivo. Esses ductos gradualmente aumentam e se fundem, formando o **ducto hepático**, que subsequentemente deixa o fígado.

A superfície do hepatócito que está voltada para o espaço de Disse contém muitos microvilos, mas existe sempre um espaço entre eles e a parede do sinusoide (Figuras 16.16 e 16.19). O hepatócito tem um ou dois núcleos arredondados, contendo um ou dois nucléolos. Alguns núcleos são poliploides, contendo múltiplos do número haploide de cromossomos. Núcleos poliploides são caracterizados pelo seu tamanho maior, que é proporcional à ploidia. O hepatócito contém abundante retículo endoplasmático, tanto liso quanto granuloso (Figuras 16.16 e 16.20). No hepatócito, o retículo endoplasmático granuloso forma agregados que se dispersam no citoplasma, os quais são frequentemente denominados corpos basofílicos. Diversas proteínas (p. ex., albumina, fibrinogênio) são sintetizadas em polirribossomos nessas estruturas. Vários processos importantes acontecem no retículo endoplasmático liso, que está distribuído difusamente pelo citoplasma. Esta organela é responsável pelos processos de oxidação, metilação e conjugação requeridos para a inativação ou detoxificação de várias substâncias antes de sua excreção pelo organismo. O retículo endoplasmático liso é um sistema lábil, que reage prontamente às moléculas recebidas pelo hepatócito. Um dos principais processos que acontecem no retículo endoplasmático liso

Figura 16.18 O desenho ilustra a confluência dos canalículos biliares e a formação dos dúctulos biliares, que são revestidos por epitélio cúbico simples. Os dúctulos se fundem aos ductos biliares localizados nos espaços porta.

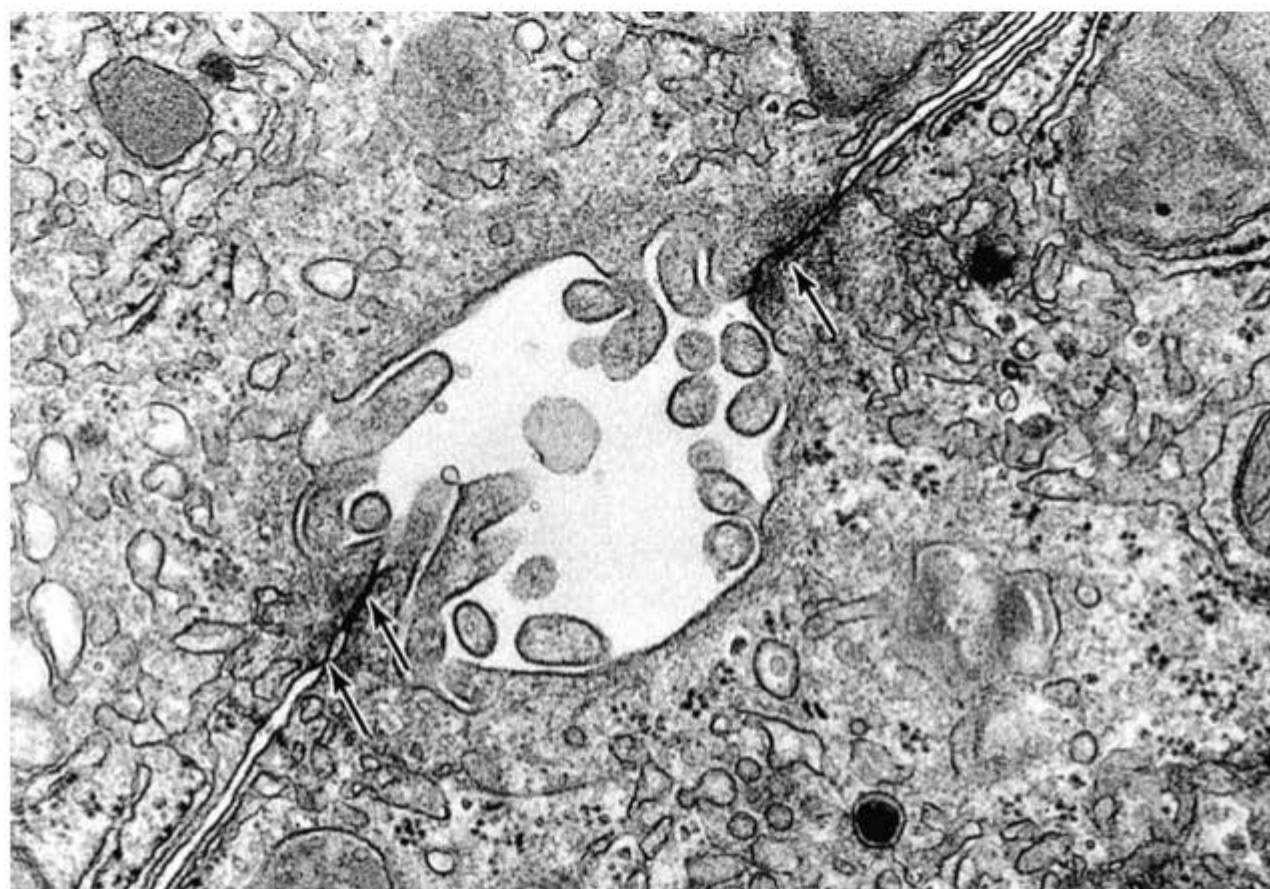



Figura 16.17 A micrografia eletrônica mostra um canalículo biliar no fígado de rato. Observe os microvilos no lúmen e os complexos juncionais (*setas*) que selam este espaço, separando-o do espaço extracelular. (54.000×. Cortesia de S.L. Wissig.)

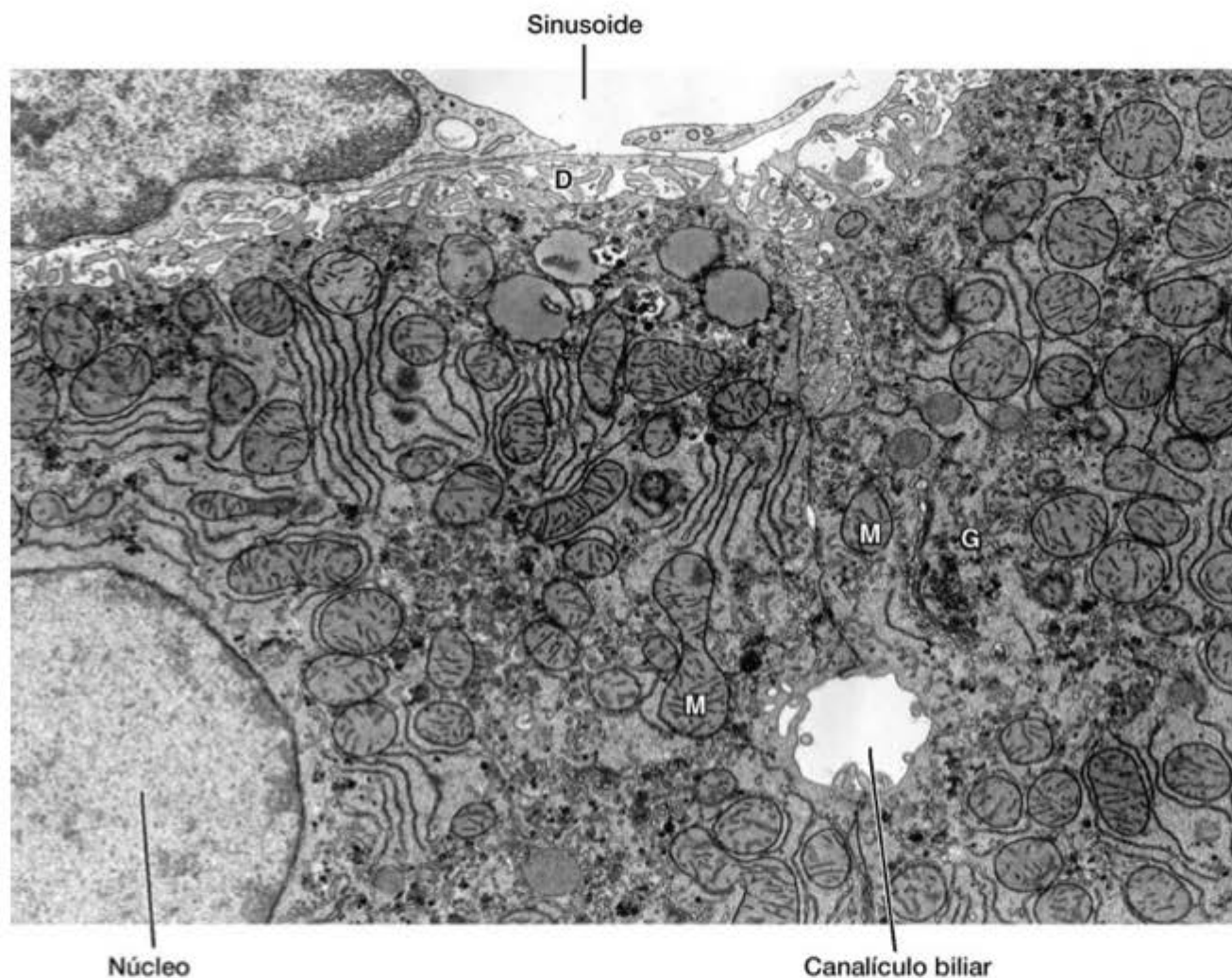



Figura 16.19 Micrografia eletrônica do fígado. Observe os dois hepatócitos adjacentes com um canalículo biliar entre eles. Os hepatócitos contêm numerosas mitocôndrias (M), retículo endoplasmático liso e granuloso. Um complexo de Golgi proeminente (G) está próximo ao canalículo biliar. O sinusoide é revestido por células endoteliais com amplas fenestras abertas. O espaço de Disse (D) é ocupado por numerosos microvilos que se projetam dos hepatócitos. (9.200×. Cortesia de D. Schmucker.)

Figura 16.20 A micrografia eletrônica mostra um hepatócito. No citoplasma, abaixo do núcleo, podem ser observadas mitocôndrias (Mi), retículo endoplasmático granuloso (REG), glicogênio (Gl), lisossomos (Li) e peroxissomos (P). (6.600×.)

é a conjugação da bilirrubina tóxica e hidrofóbica (insolúvel em água) com o glucuronato pela enzima glucuronil-transferase, para formar o **glucuronato de bilirrubina**, não tóxico e solúvel em água. Este conjugado é excretado na bile pelos hepatócitos (Figura 16.21). A bilirrubina resulta principalmente da quebra da hemoglobina e é formada pelo sistema mononuclear fagocitário (que inclui as células de Kupffer dos capilares sinusoides), sendo transportada para os hepatócitos. Quando bilirrubina ou glucuronato de bilirrubina não são excretados, podem ocorrer várias doenças caracterizadas por icterícia (Figura 16.21).

Histologia aplicada

Uma das causas mais frequentes de icterícia (pigmentos biliares no sangue) em recém-nascidos é o estado subdesenvolvido do retículo endoplasmático liso de seus hepatócitos (hiperbilirrubinemia neonatal). O tratamento atual para esses casos é a exposição à luz azul de lâmpadas fluorescentes comuns, procedimento que transforma a bilirrubina não conjugada em um fotoisômero solúvel em água que pode ser excretado pelos rins.

O hepatócito frequentemente contém glicogênio. Este polissacarídio aparece ao microscópio eletrônico na forma de agregados elétron-densos no citosol, frequentemente associados ao retículo endoplasmático liso (Figuras 16.16 e 16.22). A quantidade de glicogênio no fígado varia de acordo com um ritmo circadiano e também depende do estado nutricional do indivíduo. O glicogênio hepático é um depósito de glicose, sendo mobilizado quando a glicose sanguínea cai abaixo do nível adequado. Desta maneira, os hepatócitos contribuem para manter a glicemia estável, representando uma das principais fontes de energia para utilização pelo organismo.

Para saber mais

O retículo endoplasmático liso participa também da inativação de vários fármacos, drogas e substâncias, e isso ocorre por oxidação, metilação ou conjugação. Muitas substâncias são lipofílicas, capazes de atravessar a membrana das células intestinais, e, dessa maneira, podem chegar ao fígado. Nos hepatócitos, estas substâncias tornam-se mais hidrofílicas por meio de processos oxidativos. Esses produtos são frequentemente conjugados ao glucuronato, sulfato ou glutationa, sendo exportados para o plasma ou a bile por meio de proteínas transportadoras localizadas na membrana dos hepatócitos. Assim, a excreção dessas substâncias ocorre no rim ou no trato gastrintestinal. Como exemplo, a enzima glucuronil-transferase, que conjuga glucuronato a bilirrubina, também promove a conjugação de diversos outros compostos como esteroides, barbitúricos, anti-histamínicos e anticonvulsivantes. Sob certas condições, substâncias que são inativadas no fígado podem induzir aumento no retículo endoplasmático liso do hepatócito, elevando assim a capacidade de detoxificação do órgão.

Figura 16.21 Secreção de bilirrubina. A bilirrubina, insolúvel em água, é derivada do metabolismo de hemoglobina nos macrófagos. A atividade glucuronil-transferase nos hepatócitos é responsável pela conjugação da bilirrubina com glucuronato no retículo endoplasmático liso, formando um composto solúvel em água, o glucuronato de bilirrubina. Quando a secreção de bile é bloqueada, a bilirrubina amarela, ou glucuronato de bilirrubina, não é excretada; ela se acumula no sangue, causando a icterícia. Diversos processos incorretos nos hepatócitos podem causar doenças que produzem icterícia: um defeito na capacidade da célula de captar a bilirrubina (1); a inabilidade da célula em conjugar bilirrubina, devido a uma deficiência na atividade glucuronil-transferase (2); ou problemas na transferência e excreção do glucuronato de bilirrubina para o canalículo biliar (3). Uma das causas mais frequentes de icterícia, embora não relacionada com a atividade dos hepatócitos, é a obstrução do fluxo de bile como resultado de cálculos ou tumores.

Histologia aplicada

Algumas substâncias podem ser tóxicas para o fígado, e frequentemente lesionam os hepatócitos, causando um quadro clínico que se assemelha ao quadro da hepatite viral, caracterizado por mal-estar súbito e icterícia associada a atividade elevada de aminotransferases. Cada medicamento apresenta um padrão de lesão, dependendo da predominância de lesão aos hepatócitos, envolvimento do trato biliar ou reações alérgicas. Uma falência hepática pode ocorrer dentro de 1 semana ou mais do início da doença, principalmente se o paciente persistir na utilização do medicamento após o início dos sintomas.

Cada hepatócito contém aproximadamente duas mil mitocôndrias (Figuras 16.19 e 16.20). Outro componente celular frequente é a gotícula lipídica, cuja quantidade varia muito. Os lisossomos do hepatócito são importantes na degradação e renovação das organelas intracelulares. Assim como os lisossomos, os peroxissomos, abundantes nos hepatócitos, são organelas que contêm enzimas. Algumas das suas funções são: oxidação de ácidos graxos em excesso, quebra do peróxido de hidrogênio gerado por esta oxidação (por meio da atividade da enzima catalase), quebra de purinas em excesso (APM, GMP) com consequente formação de ácido úrico e participação na síntese de colesterol, ácidos biliares e alguns lipídios utilizados para a síntese de mielina. Os complexos de Golgi no hepatócito também são numerosos – até 50 por célula. As funções dessa organela incluem a formação de lisossomos e a secreção de proteínas plasmáticas (p. ex., albumina, proteínas do sistema complemento), glicoproteínas (p. ex., transferrina) e lipoproteínas (p. ex., VLDL).

Para saber mais

Uma variedade de doenças genéticas que envolve a função de peroxissomos ocorre em humanos, muitas em virtude de mutações em enzimas dessa organela. Como exemplo, a adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X (X-ALD) resulta de uma incapacidade de metabolizar ácidos graxos corretamente, resultando na deterioração das bainhas de mielina dos neurônios. Uma tentativa de encontrar um tratamento efetivo foi tema do filme *O Óleo de Lorenzo* (1992).

O hepatócito é, provavelmente, a célula mais versátil do organismo. É uma célula com funções endócrinas e exócrinas, que também acumula, detoxifica e transporta diversas substâncias. Além de **sintetizar proteínas** para a sua própria manutenção, o hepatócito produz várias **proteínas plasmáticas para exportação** – dentre elas albumina, protrombina, fibrinogênio e lipoproteínas. Essas proteínas são sintetizadas em polirribossomos aderidos ao retículo endoplasmático granuloso. Geralmente o hepatócito não armazena proteínas em grânulos de secreção no citoplasma, mas secreta continuamente para a circulação sanguínea (Figura 16.22).

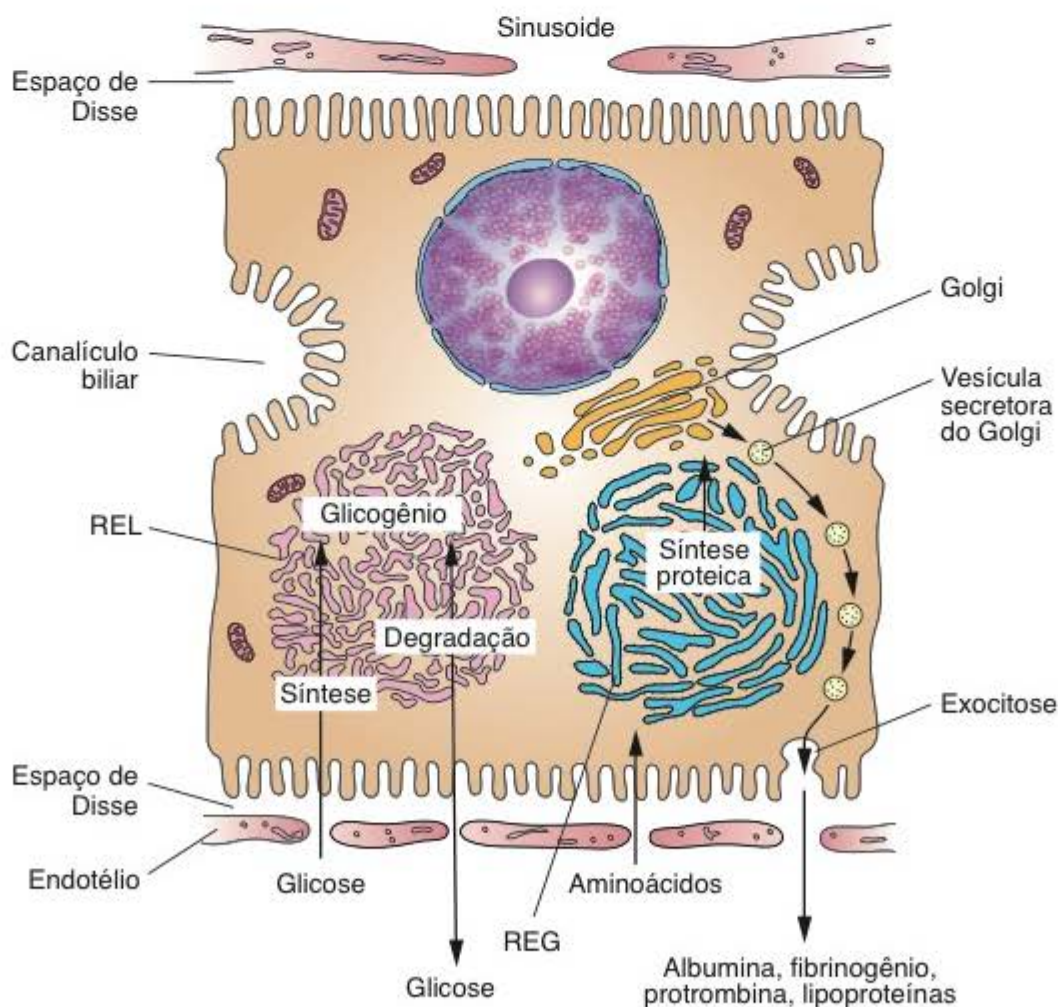



Figura 16.22 Síntese proteica e armazenamento de carboidratos no fígado. O carboidrato é armazenado na forma de glicogênio, geralmente associado ao retículo endoplasmático liso (REL). Quando a glicose é necessária, o glicogênio é degradado. Em diversas patologias, a degradação de glicogênio é deprimida, resultando em acúmulos intracelulares anormais de glicogênio. Proteínas produzidas pelos hepatócitos são sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso (REG), o que explica por que lesões em hepatócitos ou jejum prolongado levam a uma diminuição na quantidade de albumina, fibrinogênio e protrombina no sangue. O bloqueio dessa função gera diversas complicações, já que muitas dessas proteínas são carreadoras, importantes para a pressão osmótica do sangue e para a coagulação.

Cerca de 5% da proteína exportada pelo fígado é produzida pelas células de Kupffer; o restante é sintetizado pelos hepatócitos. A **secreção de bile** é uma função exócrina, já que os hepatócitos captam do sangue, transformam e excretam vários componentes para o interior dos canalículos biliares. Além de água e eletrólitos, a bile tem diversos outros componentes essenciais: ácidos biliares, fosfolipídios, colesterol e bilirrubina. A secreção de ácidos biliares está ilustrada na Figura 16.23. Cerca de 90% dos ácidos biliares derivam da absorção pelo epitélio intestinal no íleo e são transportados pelo hepatócito, do sangue para o canalículo biliar (recirculação êntero-hepática). Os 10% restantes são sintetizados no retículo endoplasmático liso do hepatócito por meio de conjugação do ácido cólico (sintetizado pelo fígado a partir do colesterol) com os aminoácidos glicina ou taurina, produzindo ácidos glicocólico ou taurocólico, respectivamente. Ácidos biliares desempenham papel importante na emulsificação de lipídios no trato digestivo, facilitando a digestão pelas lipases e sua subsequente absorção.

Histologia aplicada

Proporções anormais de ácidos biliares podem levar à formação de cálculos na vesícula, que podem bloquear o fluxo de bile e provocar icterícia, devido à ruptura das junções oclusivas ao redor dos canalículos biliares.

Lipídios e carboidratos são armazenados no fígado na forma de triglicerídios e glicogênio, respectivamente. Essa capacidade de armazenar metabólitos é importante, porque supre o organismo de substratos energéticos no período entre refeições. O fígado também serve como um importante compartimento de **armazenamento** de algumas **vitaminas**, especialmente a vitamina A. Essa vitamina se origina da dieta, chegando ao fígado juntamente com outros lipídios absorvidos na forma de quilomícrons. No fígado, a vitamina A é armazenada nas células de Ito.

O hepatócito também é responsável pela conversão de aminoácidos em glicose, por meio de um processo enzimático complexo denominado **gliconeogênese** (Gr. *glykys*, doce, + *neos*, novo, + *genesis*, produção). É também o principal sítio de desaminação de aminoácidos, processo que resulta na produção de ureia. A ureia é transportada para os rins pelo sangue, sendo excretada na urina.

Regeneração hepática

Apesar de ter um ritmo lento de renovação celular, o fígado apresenta uma capacidade de regeneração extraordinária. Em alguns animais, a perda de tecido hepático por remoção cirúrgica ou pela ação de substâncias tóxicas dispara um mecanismo pelo qual os hepatócitos começam a se multiplicar, continuando até que a massa original de tecido tenha sido restaurada. Em humanos, essa capacidade é consideravelmente restrita, mas sua importância reside no fato de que partes de um fígado podem ser utilizadas em transplantes cirúrgicos.

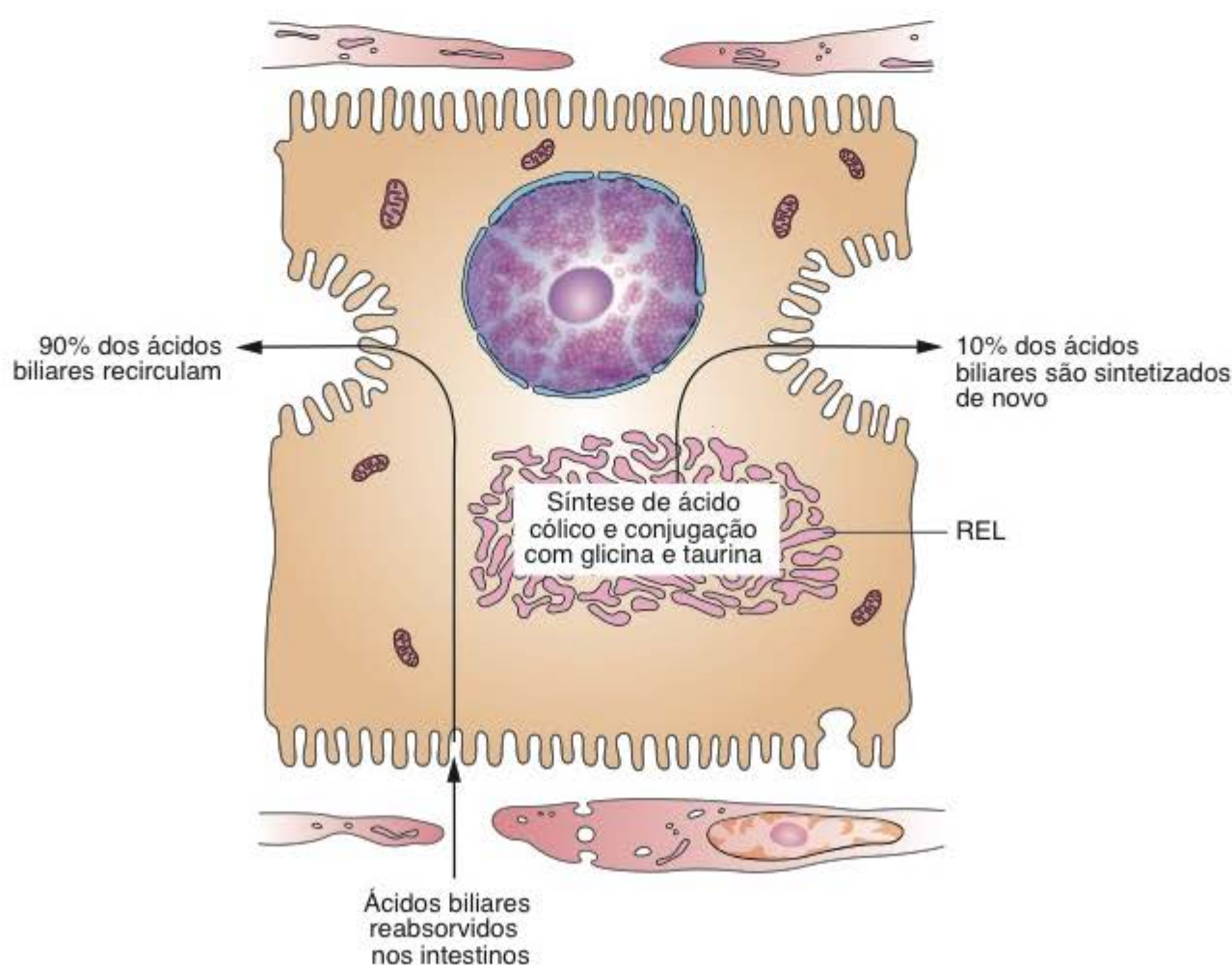



Figura 16.23 Mecanismo de secreção dos ácidos biliares. Cerca de 90% dos ácidos biliares são captados pelo epitélio intestinal e transportados para o fígado. Os 10% restantes são sintetizados no fígado pela conjugação do ácido cólico com os aminoácidos glicina e taurina. Este processo ocorre no retículo endoplasmático liso (REL).

Histologia aplicada

O fígado regenerado é geralmente bem organizado, exibindo o arranjo lobular típico e, consequentemente, função normalizada. No entanto, quando os hepatócitos são repetidamente agredidos durante um longo período, sua multiplicação é seguida de um aumento significativo na quantidade de tecido conjuntivo. Em vez da organização normal dos lóbulos hepáticos, ocorre a formação de nódulos de diferentes tamanhos, muitos dos quais são visíveis a olho nu. Esses nódulos são compostos por massa central de hepatócitos em arranjo desordenado, circundada por grande quantidade de tecido conjuntivo denso. Esta desorganização, denominada cirrose, é um processo progressivo e irreversível, levando à falência do órgão e, frequentemente, ao óbito. Trata-se de uma fibrose difusa, que afeta todo o fígado, resultante de diversas condições que acometem a arquitetura hepática.

A cirrose pode ocorrer como consequência de lesões progressivas e duradouras aos hepatócitos, provocadas por agentes variados como etanol, fármacos, drogas ou outros agentes químicos, hepatite viral (principalmente tipos B, C ou D) e doença hepática autoimune.

Em algumas regiões do mundo, a infecção pelo parasito intestinal *Schistosoma* é uma causa frequente de cirrose. Ovos desse parasito são transportados pelo sangue venoso e ficam retidos nos sinusoides hepáticos, lesionando os hepatócitos.

A lesão hepática produzida pelo álcool é responsável por muitos dos casos de cirrose, porque o etanol é metabolizado primariamente no fígado. Alguns dos supostos mecanismos patogênicos na lesão hepática induzida pelo álcool são a formação de radicais livres (provavelmente devido à peroxidação lipídica), a geração de acetaldeído, citocinas próinflamatórias e citocinas com ação fibrogênica. O etanol também altera a regeneração hepática por meio de um mecanismo ainda não conhecido, favorecendo o desenvolvimento da cirrose.

▸ Trato biliar

A bile produzida pelos hepatócitos flui através dos **canalículos biliares**, **dúctulos biliares** (**canais de Hering**) e **ductos biliares**. Essas estruturas se fundem gradualmente, formando uma rede que converge para formar os **ductos hepáticos direito** e **esquerdo**, os quais se fundem para formar o ducto hepático que, após receber o ducto cístico proveniente da vesícular biliar, continua até o duodeno como **ducto colédoco** ou **ducto biliar comum**.

Os ductos hepático, cístico e biliar comum são revestidos por uma camada mucosa com epitélio colunar simples. A lâmina própria é delgada e circundada por uma camada de músculo liso discreta. Esta camada muscular torna-se mais espessa próximo ao duodeno, e finalmente, na porção intramural, forma um esfíncter que regula o fluxo de bile (**esfíncter de Oddi**).

▸ Vesícula biliar

A vesícula biliar é um órgão oco, com formato de pera, aderido à superfície inferior do fígado. Pode armazenar de 30 a 50 mℓ de bile. A parede da vesícula consiste em uma camada mucosa composta de epitélio colunar simples e lâmina própria, uma camada de músculo liso, uma camada de tecido conjuntivo perimuscular e uma membrana serosa (Figura 16.24).

A camada mucosa contém pregas abundantes que são particularmente evidentes quando a vesícula está vazia. As células epiteliais são ricas em mitocôndrias e têm núcleo localizado no terço basal (Figura 16.25). Todas essas células são capazes de secretar pequenas quantidades de muco. Glândulas mucosas tubuloacinosas situam-se próximo ao ducto cístico, sendo responsáveis pela secreção da maior parte do muco existente na bile.

A principal função da vesícula biliar é armazenar bile, concentrá-la por meio da absorção de água e secretá-la no trato digestivo quando necessário. Este processo depende de um mecanismo de transporte ativo de sódio no epitélio de revestimento da vesícula. A contração da musculatura lisa da vesícula é induzida pela **colecistoquinina**, hormônio produzido por células enteroendócrinas do intestino delgado (células I). A secreção de colecistoquinina, por sua vez, é estimulada por nutrientes no intestino delgado, particularmente por ácidos graxos da dieta.

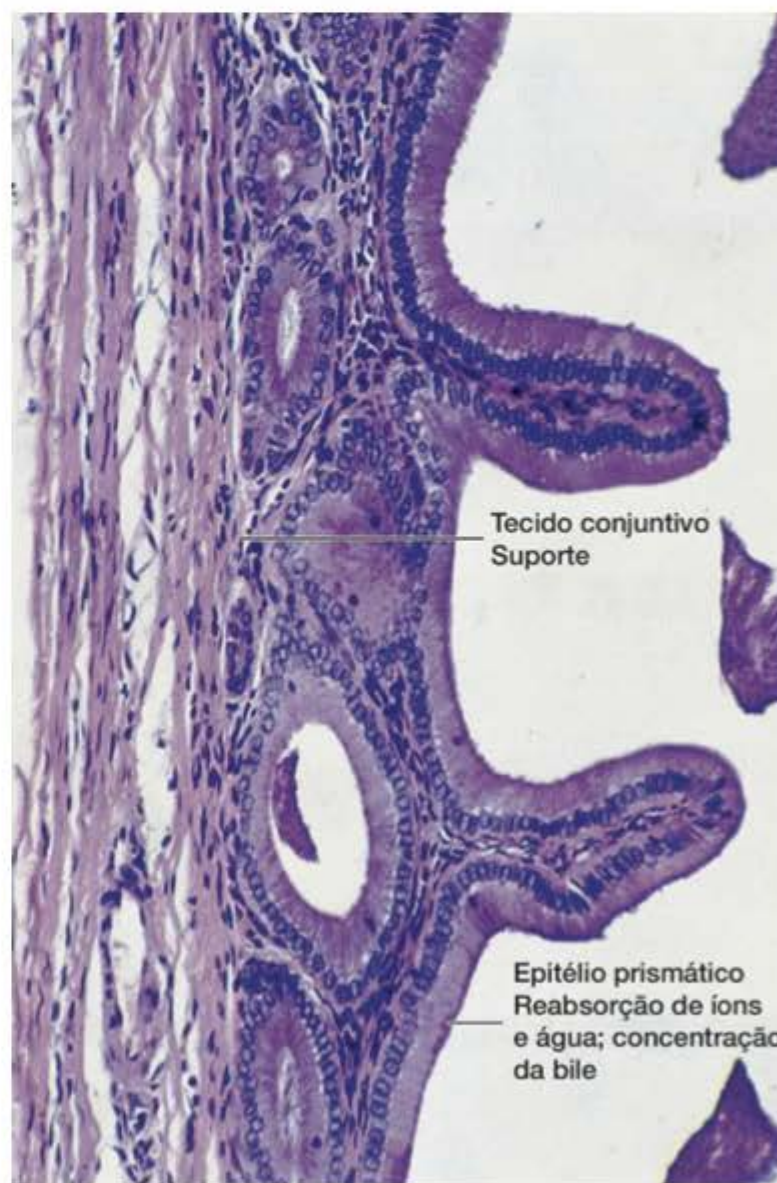



Figura 16.24 Corte de vesícula biliar com seu epitélio cilíndrico e reentrâncias epiteliais repousando sobre tecido conjuntivo. Este epitélio tem um sistema transportador de cloreto de sódio na direção do tecido conjuntivo, que cria uma diferença osmótica, responsável pela concentração da bile. (Pequeno aumento.)

Figura 16.25 A micrografia eletrônica mostra a vesícula biliar de preá. Observe as microvilosidades (MV) na superfície das células e os grânulos de secreção (G) contendo muco. As *setas* indicam os espaços intercelulares. Essas células epiteliais transportam íons sódio e cloreto do lúmen para o tecido conjuntivo subjacente. A água segue estes íons passivamente, tornando a bile mais concentrada. (5.600×.)

Histologia aplicada

Tumores das glândulas digestivas

Muitos tumores malignos do fígado derivam do parênquima hepático ou das células epiteliais dos ductos biliares. A patogênese do carcinoma hepatocelular não está totalmente esclarecida, mas acredita-se que esteja associada a diversos distúrbios adquiridos, como, por exemplo, hepatite viral crônica (B ou C), cirrose etc. No pâncreas exócrino, muitos tumores originam-se das células epiteliais dos ductos; a taxa de mortalidade associada a esses tumores pancreáticos é elevada.

▸ Bibliografia

Pâncreas e glândulas salivares

Cook DI *et al.*: Secretion by the major salivary glands. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Vol 2. Johnson LR (editor). Raven Press, 1994.

Lowe ME: The structure and function of pancreatic enzymes. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Vol 2. Johnson LR (editor). Raven Press, 1994.

Mason DK, Chisholm DM: *Salivary Glands in Health and Disease*. Saunders, 1975.

McDaniel ML *et al.*: Cytokines and nitric oxide in islet inflammation and diabetes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;**211**:24.

Fígado e trato biliar

Geerts A *et al.*: Fat-storing (Ito) cell biology. In: *The liver: Biology and Pathobiology*. Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA (editores). Raven Press, 1994.

Gerber MA, Swan NT: Histology of the liver. *Am J Surg Pathol* 1987;**11**:709.

Ito T, Shibasaki S: Electron microscopic study on the hepatic sinusoidal wall and the fat-storing cells in the human normal liver. *Arch Histol Jpn* 1968;**29**:137.

Jones AL, Fawcett CW: Hypertrophy of the agranular endoplasmic reticulum in hamster liver induced by phenobarbital. *J Histochem Cytochem* 1966;**14**:215.

Lee WM: Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;**349**:474.

Maddrey WC: Alcohol-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000;**4**:115.

Minato Y *et al.*: The role of fat-storing cells in Disse space fibrogenesis in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1983;**3**:559.

Rouiller C (editor): *The Liver: Morphology, Biochemistry, Physiology*. 2 vol. Academic Press, 1963, 1964.

Trutman M, Sasse D: The lymphatics of the liver. *Anat Embryol* 1994;**190**:201.

17 Aparelho Respiratório

▸ Introdução

O aparelho respiratório é constituído pelos pulmões e um sistema de tubos que comunicam o parênquima pulmonar com o meio exterior. É costume distinguir no aparelho respiratório (Figura 17.1) uma **porção condutora**, que compreende as fossas nasais, nasofaringe, laringe, traqueia, brônquios e bronquíolos, e uma **porção respiratória** (na qual ocorrem as trocas de gases), constituída pelos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos. Os **alvéolos** são estruturas de paredes muito delgadas, que facilitam a troca do CO_2 do sangue pelo O_2 do ar inspirado. A maior parte do parênquima pulmonar é constituída por alvéolos.

Além de possibilitar a entrada e a saída de ar, a porção condutora exerce as importantes funções de limpar, umedecer e aquecer o ar inspirado, para proteger o delicado revestimento dos alvéolos pulmonares. Para assegurar a passagem contínua de ar, a parede da porção condutora é constituída por uma combinação de cartilagem, tecido conjuntivo e tecido muscular liso, o que lhe proporciona suporte estrutural, flexibilidade e extensibilidade. A mucosa da parte condutora é revestida por um epitélio especializado, o epitélio respiratório.

Figura 17.1 As principais divisões do aparelho respiratório. Para tornar o desenho mais claro e didático, as proporções das estruturas foram alteradas. Por exemplo, os bronquíolos respiratórios são muito mais curtos do que aparecem no desenho.

▸ Epitélio respiratório

A maior parte da porção condutora é revestida por epitélio ciliado pseudoestratificado colunar com muitas células caliciformes, denominado **epitélio respiratório** (Figura 17.2).

O epitélio respiratório típico consiste em cinco tipos celulares, identificáveis ao microscópio eletrônico. O tipo mais abundante é a **célula colunar ciliada**. Cada uma tem cerca de 300 cílios na sua superfície apical (Figuras 17.2 e 17.3) e, embaixo dos corpúsculos basais dos cílios, há

Figura 17.2 Esta fotomicrografia mostra os principais componentes do epitélio respiratório (pseudoestratificado ciliado com células caliciformes). Pararrosanilina e azul de toluidina. (Grande aumento.)

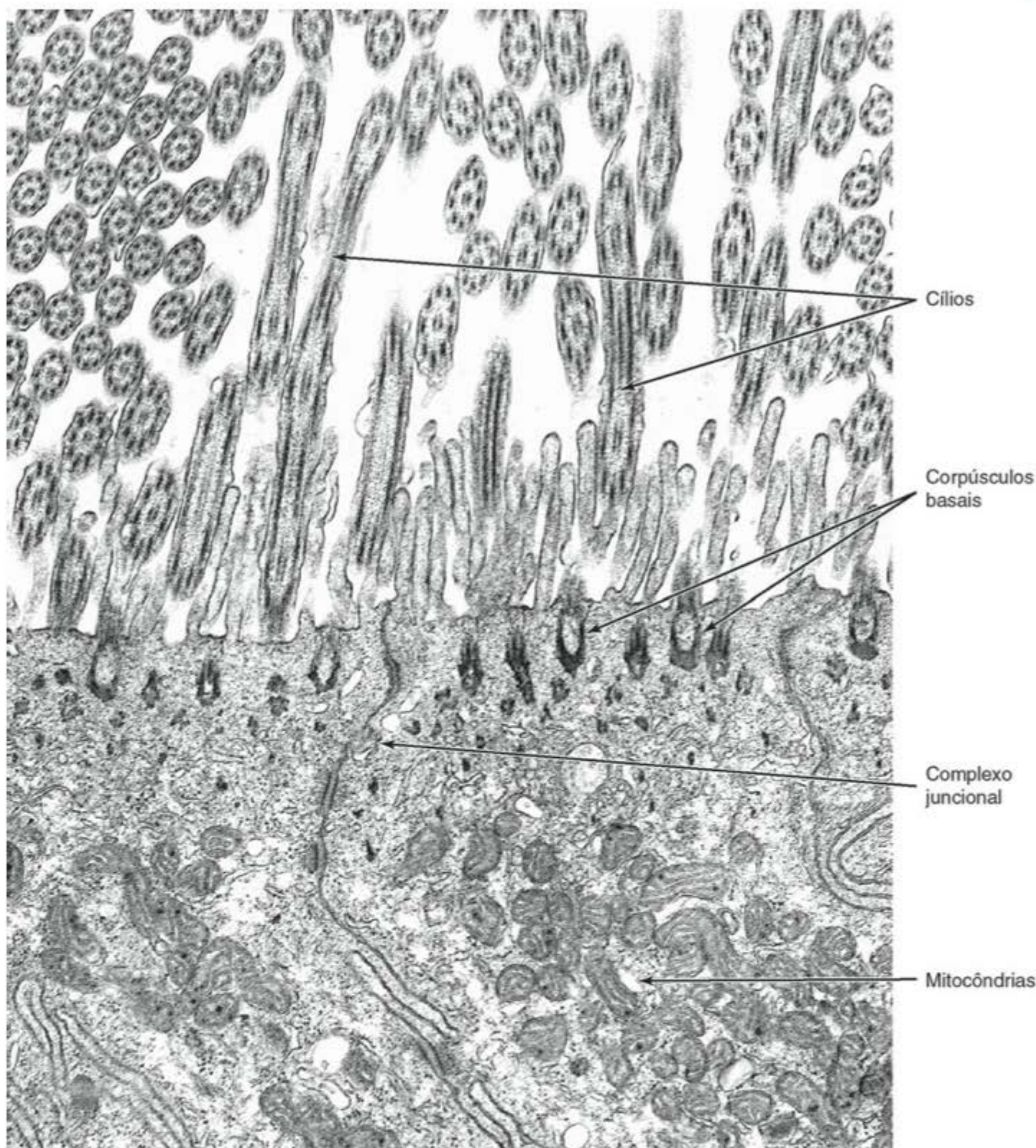



Figura 17.3 Elétron-micrografia de células colunares ciliadas. Observe os microtúbulos dos cílios cortados transversal e obliquamente. No *ápice* das células, os corpúsculos basais, estruturas densas em forma de U, em que se inserem os cílios. *Abaixo*, um acúmulo de mitocôndrias. As *setas* indicam um complexo juncional entre duas células adjacentes. (Aproximadamente 10.000×.)

numerosas mitocôndrias, que fornecem ATP para os batimentos ciliares.

Em termos quantitativos, vêm em segundo lugar as **células caliciformes** (Figura 17.2), secretoras de muco e descritas no Capítulo 4. A parte apical dessas células contém numerosas gotículas de muco composto de glicoproteínas. As demais células colunares são conhecidas como **células em escova** (***brush cells***), em virtude dos numerosos microvilos existentes em suas superfícies apicais (Figura 17.4). Na base das células em escova há terminações nervosas aferentes, e essas células são consideradas **receptores sensoriais**.

Existem ainda as **células basais**, que são pequenas e arredondadas, também apoiadas na lâmina basal, mas que não se estendem até a superfície livre do epitélio. Essas células são células-tronco (*stem cells*) que se multiplicam continuamente, por mitose, e originam os demais tipos celulares do epitélio respiratório. Finalmente, encontra-se a **célula granular**, que parece a célula basal, mas contém numerosos grânulos com diâmetro de 100 a 300 nm, os quais

Histologia aplicada

A síndrome dos cílios imóveis, que causa esterilidade no homem e infecção crônica das vias respiratórias em ambos os sexos, deve-se à imobilidade dos cílios e flagelos, algumas vezes em consequência da deficiência na proteína dineína. Essa proteína participa da movimentação dos cílios e flagelos (Capítulo 2).

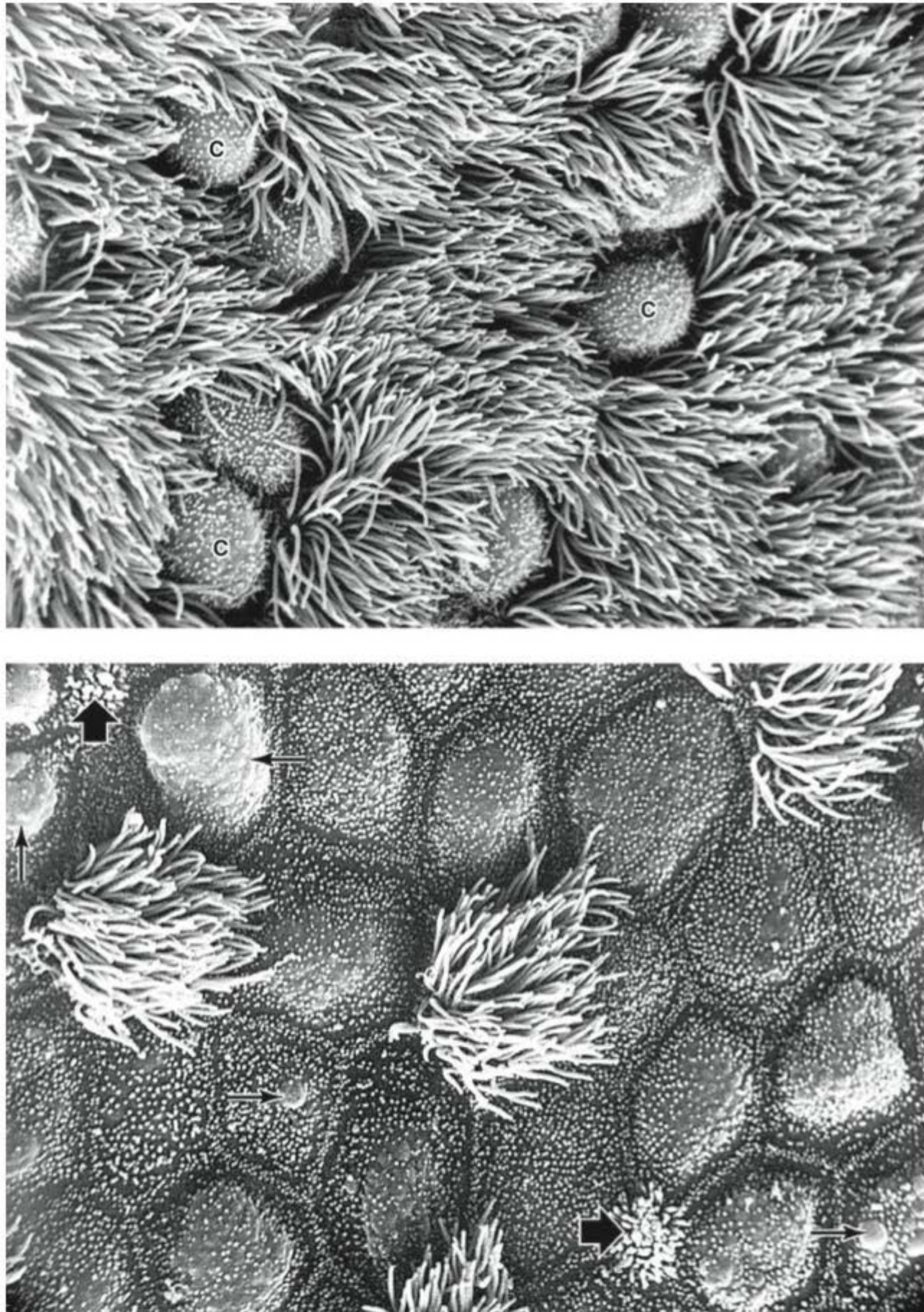



Figura 17.4 Microscopia eletrônica de varredura da superfície da mucosa respiratória do rato. Na micrografia *de cima*, a maior parte da superfície é coberta por cílios. (C, célula caliciforme.) Na micrografia *de baixo* aparecem acúmulos de muco sobre células caliciformes (*setas finas*). As *setas espessas* apontam células em escova. (Reproduzida, com autorização, de Andrews P: A scanning electron microscopic study of the extrapulmonary respiratory tract. *Am J Anat* 139:421, 1974.)

Para saber mais

Função imunitária da porção condutora

A mucosa da porção condutora é um componente importante do sistema imunitário, sendo rica em linfócitos isolados e em nódulos linfáticos, além de plasmócitos e macrófagos. As áreas da lâmina própria que contêm nódulos linfáticos são recobertas por células M semelhantes às descritas nos Capítulos 14 e 15. São células que captam antígenos, transferindo-os para os macrófagos e linfócitos dispostos em cavidades amplas do seu citoplasma. Esses linfócitos migram, levando para outros órgãos linfáticos informações sobre as macromoléculas antigênicas, que podem fazer parte de um microrganismo. A mucosa do aparelho respiratório é uma interface do meio interno com o ar inspirado (meio externo) e protege o organismo contra as impurezas do ar.

Histologia aplicada

Desde as cavidades nasais até a laringe existem porções de epitélio estratificado pavimentoso, em vez do epitélio respiratório. O epitélio estratificado pavimentoso é encontrado nas regiões diretamente expostas ao fluxo de ar e à possibilidade de abrasão (p. ex., orofaringe, epiglote, cordas vocais). Esse tipo de epitélio oferece uma proteção melhor ao atrito do que o epitélio respiratório. Quando ocorrem modificações na corrente de ar e no direcionamento de substâncias abrasivas do ambiente, determinadas áreas de epitélio colunar pseudoestratificado se transformam em epitélio estratificado pavimentoso. Nos tabagistas tem lugar um aumento no número das células caliciformes e redução da quantidade de células ciliadas. O aumento da produção de muco nos fumantes facilita a retenção mais eficiente de poluentes, porém a redução das células ciliadas devido ao excesso de CO produzido pelos cigarros resulta na diminuição do movimento da camada de muco, o que frequentemente leva à obstrução parcial dos ramos mais finos da porção condutora do aparelho respiratório.

apresentam a parte central mais densa aos elétrons. Estudos histoquímicos mostraram que as células granulares pertencem ao sistema neuroendócrino difuso (ver Capítulo 4). Todas as células do epitélio pseudoestratificado colunar ciliado apoiam-se na lâmina basal.

Fossas nasais

São revestidas por mucosa com diferentes estruturas, segundo a região considerada. Distinguem-se nas fossas nasais três regiões: o **vestíbulo**, a **área respiratória** e a **área olfatória**.

Vestíbulo e área respiratória

O **vestíbulo** é a porção mais anterior e dilatada das fossas nasais; sua mucosa é continuação da pele do nariz, porém o epitélio estratificado pavimentoso da pele logo perde sua camada de queratina e o tecido conjuntivo da derme dá origem à lamina própria da mucosa. Os pelos curtos (**vibrissas**) e a secreção das glândulas sebáceas e sudoríparas existentes no vestíbulo constituem uma barreira à penetração de partículas grosseiras nas vias respiratórias.

A **área respiratória** compreende a maior parte das fossas nasais. A mucosa dessa região é recoberta por epitélio pseudoestratificado colunar ciliado, com muitas células caliciformes (epitélio respiratório, já descrito). Nesse local a lâmina própria contém glândulas mistas (serosas e mucosas), cuja secreção é lançada na superfície do epitélio.

O muco produzido pelas glândulas mistas e pelas células caliciformes prende microrganismos e partículas inertes, sendo deslocado ao longo da superfície epitelial em direção à faringe, pelo batimento ciliar. Esse deslocamento do muco protetor, na direção do exterior, é importante para proteger o aparelho respiratório.

A superfície da parede lateral de cada cavidade nasal apresenta-se irregular, em razão da existência de três expansões ósseas chamadas **conchas** ou **cornetos**. Nos cornetos inferior e médio, a lâmina própria contém um abundante plexo venoso.

Ao passar pelas fossas nasais, o ar é aquecido, filtrado e umedecido, atribuindo-se ao plexo venoso função importante nesse aquecimento.

Área olfatória

A **área olfatória** é uma região situada na parte superior das fossas nasais, sendo responsável pela **sensibilidade olfatória**. Essa área é revestida pelo **epitélio olfatório**, que contém os **quimiorreceptores da olfação**.

O epitélio **olfatório** é um neuroepitélio colunar pseudoestratificado, formado por três tipos celulares (Figura 17.5).

As **células de sustentação** são prismáticas, largas no seu ápice e mais estreitas na sua base; apresentam, na sua superfície, microvilos que se projetam para dentro da camada de muco que cobre o epitélio (Figura 17.5). Essas células têm um pigmento acastanhado que é responsável pela cor amarelo-castanha da mucosa olfatória. As **células basais** são pequenas, arredondadas, e situam-se na região basal do epitélio, entre as células olfatórias e as de sustentação; são as células-tronco (*stem cells*) do epitélio olfatório. As **células olfatórias** são neurônios bipolares que se distinguem das células de sustentação porque seus núcleos se localizam em uma posição mais inferior. Suas extremidades (dendritos) apresentam dilatações elevadas, de onde partem 6 a 8 cílios, sem mobilidade, que são quimiorreceptores excitáveis pelas substâncias odoríferas. A existência dos cílios amplia enormemente a superfície receptora. Os axônios que nascem nas porções basais desses neurônios sensoriais reúnem-se em pequenos feixes, dirigindo-se para o sistema nervoso central.

Na lâmina própria dessa mucosa, além de abundantes vasos e nervos, observam-se glândulas ramificadas tubuloacinosas alveolares, as glândulas de Bowman (serosas). Os ductos dessas glândulas levam a secreção para a superfície epitelial, criando uma corrente líquida contínua, que limpa

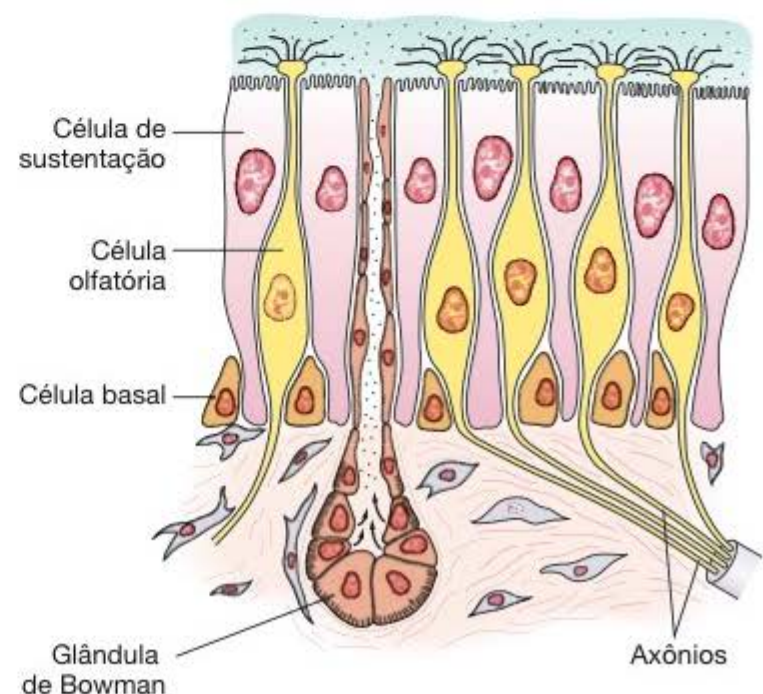



Figura 17.5 Este esquema do epitélio olfatório mostra os três tipos de células (de sustentação, olfatórias e basais) e uma glândula de Bowman.

os cílios das células olfatórias, facilitando o acesso de novas substâncias odoríferas.

▶ Seios paranasais

São cavidades nos ossos frontal, maxilar, etmoide e esfenoide revestidas por epitélio do tipo respiratório, que se apresenta baixo e com poucas células caliciformes. A lâmina própria contém apenas algumas glândulas pequenas e é contínua com o periósteo adjacente. Os seios paranasais se comunicam com as fossas nasais por meio de pequenos orifícios. O muco produzido nessas cavidades é drenado para as fossas nasais pela atividade das células epiteliais ciliadas.

▶ Nasofaringe

É a primeira parte da faringe, continuando caudalmente com a **orofaringe**, porção oral desse órgão. A nasofaringe, que é separada incompletamente da orofaringe pelo palato mole, é revestida por epitélio tipo respiratório. Na orofaringe o epitélio é estratificado pavimentoso.

▶ Laringe

É um tubo de forma irregular que une a faringe à traqueia. Suas paredes contêm peças cartilaginosas irregulares, unidas entre si por tecido conjuntivo fibroelástico. As cartilagens mantêm o lúmen da laringe sempre aberto, garantindo a livre passagem do ar. As peças cartilaginosas maiores (tireoide, cricoide e a maior parte das aritenoides) são do tipo hialino: as demais são do tipo elástico. A **epiglote** é um prolongamento que se estende da laringe na direção da faringe, apresentando uma face dorsal e uma face ventral.

A mucosa forma dois pares de pregas que provocam saliência no lúmen da laringe. O primeiro par, superior, constitui as **falsas cordas vocais** (ou **pregas vestibulares**); a lâmina própria dessa região é frouxa e contém numerosas glândulas. O segundo par, inferior, constitui as **cordas vocais verdadeiras**, que apresentam um eixo de tecido conjuntivo muito elástico, ao qual se seguem, externamente, os músculos intrínsecos da laringe. Quando o ar passa através da laringe, esses músculos podem contrair-se, modificando a abertura das cordas vocais e condicionando a produção de sons com diferentes tonalidades.

O revestimento epitelial não é uniforme ao longo de toda a laringe. Na face ventral e parte da face dorsal da epiglote, bem como nas cordas vocais verdadeiras, o epitélio está sujeito a atritos e desgaste, sendo, portanto, do tipo estratificado pavimentoso não queratinizado. Nas demais regiões é do tipo respiratório, com cílios que vibram em direção à faringe. A lâmina própria é rica em fibras elásticas e contém pequenas glândulas mistas (serosas e mucosas). Essas glândulas não são encontradas nas cordas vocais verdadeiras. Na laringe não existe uma submucosa bem definida.

▶ Traqueia

A traqueia é uma continuação da laringe e termina ramificando-se nos dois brônquios extrapulmonares. É um tubo revestido internamente por epitélio do tipo respiratório (Figura 17.2).

A lâmina própria é de tecido conjuntivo frouxo, rico em fibras elásticas. Contém glândulas seromucosas (Figura 17.6), cujos ductos se abrem no lúmen traqueal.

A secreção, tanto das glândulas como das células caliciformes, forma um tubo viscoso contínuo, que é levado em direção à faringe pelos batimentos ciliares, para remover partículas de pó que entram com o ar inspirado. Além da barreira de muco, as vias respiratórias apresentam outro sistema de defesa contra o meio externo, representado pela barreira linfocitária de função imunitária, a qual compreende tanto linfócitos isolados como acúmulos linfocitários ricos em plasmócitos (nódulos linfáticos e linfonodos), distribuídos ao longo da porção condutora do aparelho respiratório.

A traqueia apresenta um número variável (16 a 20) de cartilagens hialinas, em forma de C, cujas extremidades

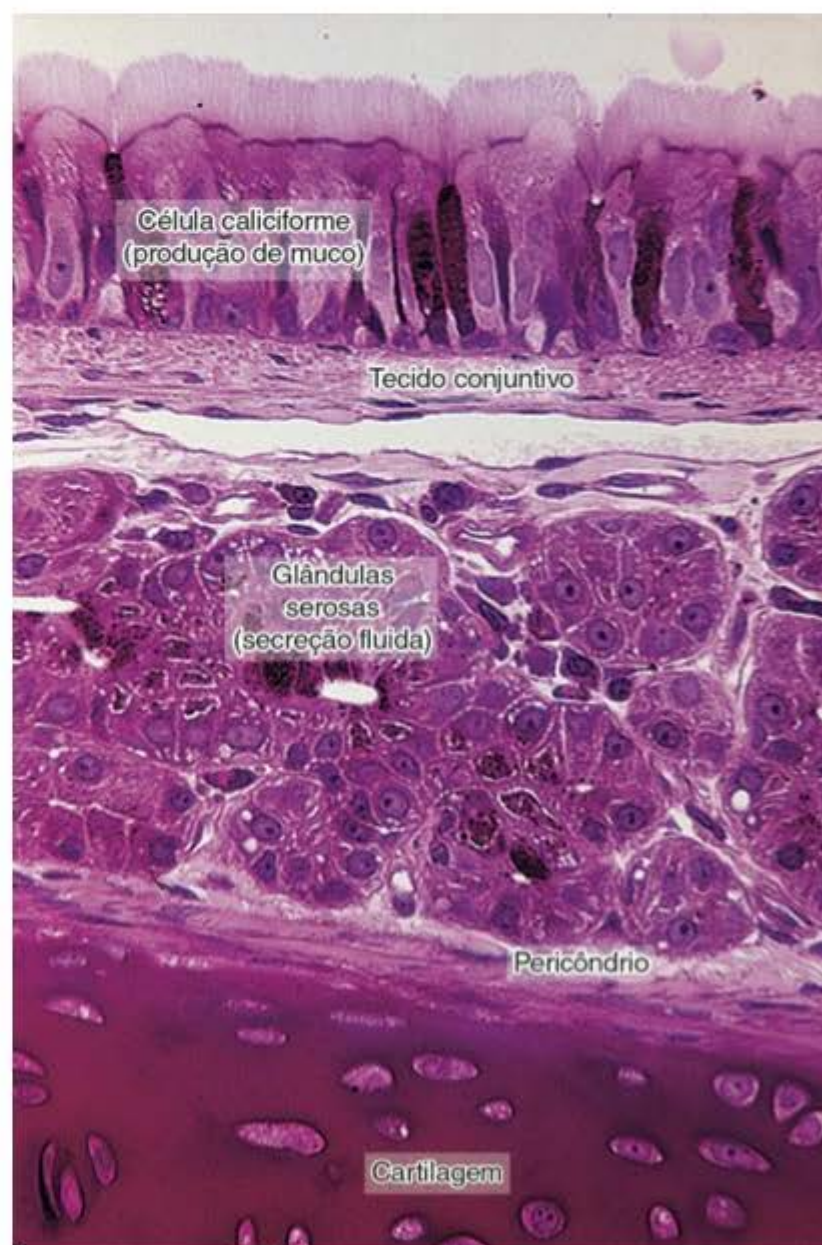



Figura 17.6 Este corte da traqueia mostra epitélio do tipo respiratório com células caliciformes e células colunares ciliadas. Aparecem também glândulas serosas na lâmina própria e cartilagem hialina. O fluido mucoso produzido pelas células caliciformes e pelas glândulas forma uma camada que possibilita ao movimento ciliar propelir partículas estranhas para fora do sistema respiratório. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

livres estão voltadas para o lado posterior. Ligamentos fibroelásticos e feixes de músculo liso prendem-se ao pericôndrio e unem as porções abertas das peças cartilaginosas em forma de C. Os ligamentos impedem a excessiva distensão do lúmen, e os feixes musculares possibilitam sua regulação. A contração do músculo causa redução do lúmen traqueal, participando do reflexo da tosse. O estreitamento do lúmen pela contração muscular aumenta a velocidade do ar expirado, e isso torna mais fácil expulsar, pela tosse, a secreção acumulada na traqueia e os corpos estranhos que possam ter penetrado.

A traqueia é revestida externamente por um tecido conjuntivo frouxo, constituindo a camada adventícia, que liga o órgão aos tecidos adjacentes.

▸ Árvore brônquica

A traqueia ramifica-se originando dois **brônquios** que, após curto trajeto, entram nos pulmões através do hilo. Esses brônquios são chamados de primários. Pelo **hilo** também entram artérias e saem vasos linfáticos e veias. Todas essas estruturas são revestidas por tecido conjuntivo denso, sendo o conjunto conhecido por **raiz do pulmão**.

Os **brônquios primários**, ao penetrarem os pulmões, dirigem-se para baixo e para fora, dando origem a três brônquios no pulmão direito e dois no esquerdo. Cada brônquio supre um lobo pulmonar. Esses brônquios lobares dividem-se repetidas vezes, originando brônquios cada vez menores, sendo os últimos ramos chamados de **bronquíolos**. Cada bronquíolo penetra um lóbulo pulmonar, no qual se ramifica, formando de cinco a sete **bronquíolos terminais**. Os lóbulos têm forma piramidal (Figura 17.27), com o ápice voltado para o hilo e a base dirigida para a superfície pulmonar. Sua delimitação é dada por delgados septos conjuntivos, de fácil visualização no feto. No adulto, esses septos são incompletos, sendo os lóbulos, então, mal delimitados; é exceção a região próxima à pleura, onde há grande deposição de partículas de carvão nos macrófagos dos septos interlobulares. Cada bronquíolo terminal origina um ou mais **bronquíolos respiratórios**, os quais marcam a transição para a porção respiratória, a qual, por sua vez, compreende os **ductos alveolares**, os **sacos alveolares** e os **alvéolos**.

Os brônquios primários, na sua porção extrapulmonar, têm a mesma estrutura observada na traqueia. À medida que se caminha para a porção respiratória, observa-se simplificação na estrutura desse sistema de condutos, bem como diminuição da altura do epitélio. Deve-se ressaltar, entretanto, que essa simplificação é gradual, não havendo transição brusca. Dessa maneira, a divisão da árvore brônquica em diferentes segmentos é, até certo ponto, artificial, mas tem valor didático.

▪ Brônquios

Nos ramos maiores, a mucosa é idêntica à da traqueia, enquanto nos ramos menores o epitélio pode ser cilíndrico simples ciliado. A lâmina própria é rica em fibras elásticas. Segue-se à mucosa uma camada muscular lisa, formada por feixes musculares dispostos em espiral (Figura 17.7) que cir-

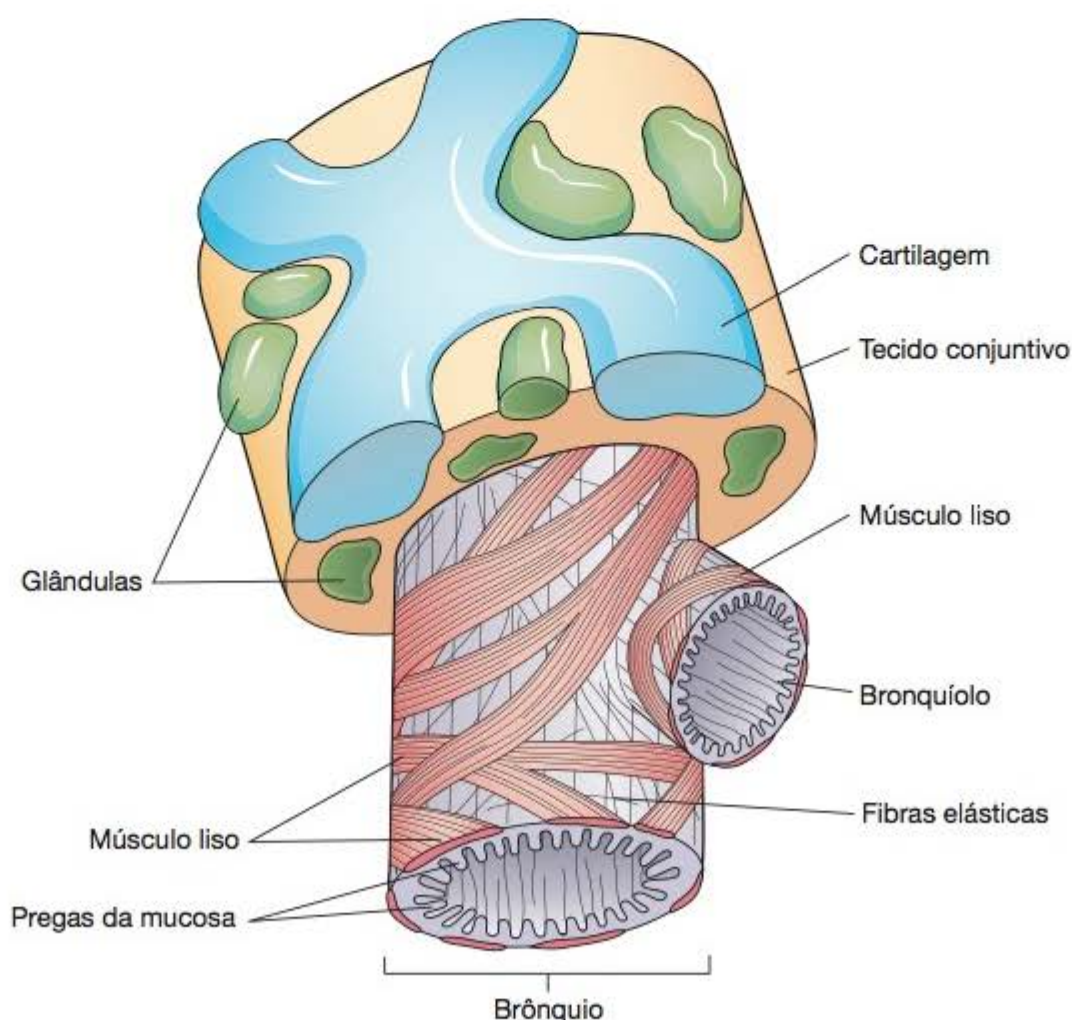



Figura 17.7 Este esquema de brônquio e bronquíolo mostra os feixes contínuos de músculo liso. A contração dessa musculatura lisa forma as pregas da mucosa. As fibras musculares e elásticas da parede brônquica continuam-se no bronquíolo. Na *parte inferior* do desenho foi removida uma parte do tecido conjuntivo, para mostrar os feixes de fibras musculares lisas e as fibras elásticas. Não está representada a camada adventícia.

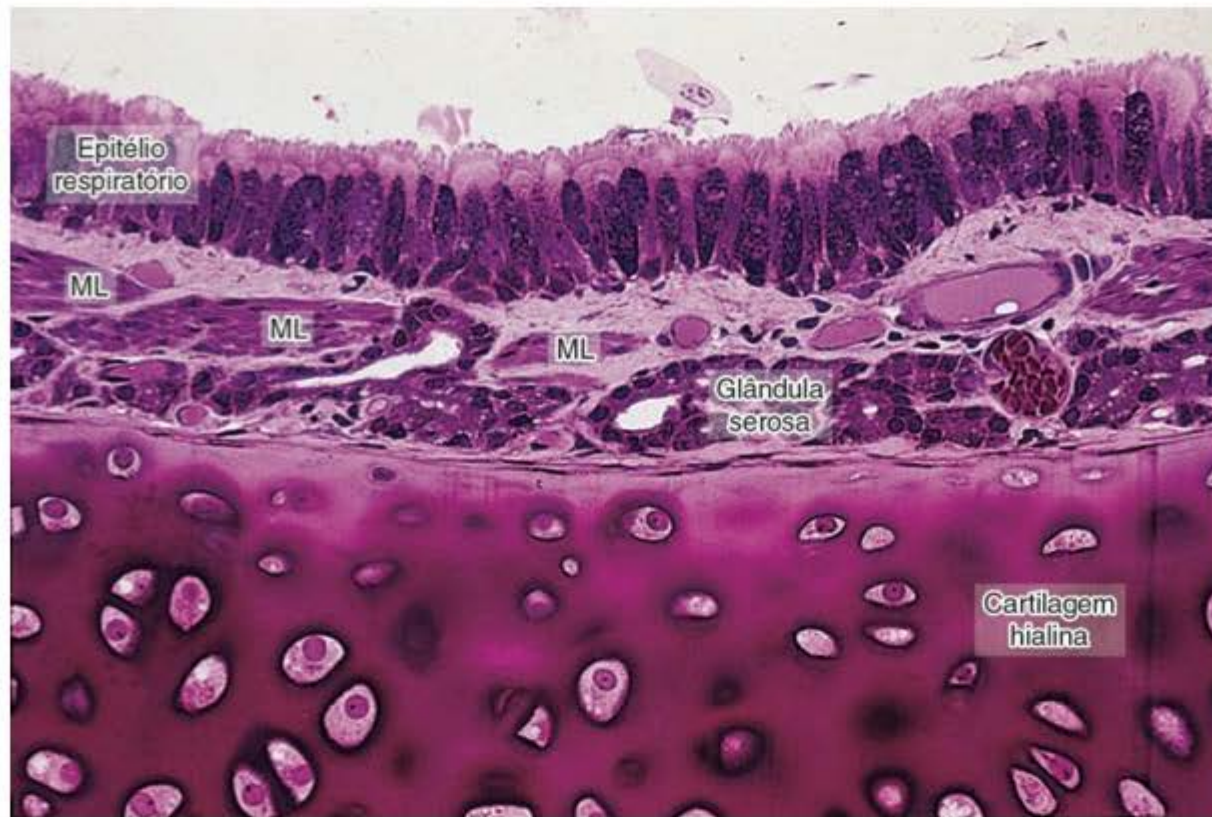



Figura 17.8 Este corte da parede de um brônquio mostra o epitélio respiratório (pseudoestratificado) com células colunares ciliadas e células caliciformes. O tecido conjuntivo da lâmina própria contém glândulas serosas e músculo liso (ML). Na *parte inferior* da fotomicrografia nota-se uma peça de cartilagem hialina. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

cundam completamente o brônquio. Em corte histológico, essa camada muscular aparece descontínua (Figura 17.8); a contração desse músculo, após a morte, é responsável pelas dobras características da mucosa brônquica, observadas em um corte histológico. Externamente a essa camada muscular existem glândulas (Figura 17.9) seromucosas, cujos ductos se abrem no lúmen brônquico.

As peças cartilaginosas (Figura 17.7) são envolvidas por tecido conjuntivo rico em fibras elásticas. Essa capa conjuntiva, frequentemente denominada camada adventícia, continua com as fibras conjuntivas do tecido pulmonar adjacente. Tanto na adventícia como na mucosa são frequentes os acúmulos de linfócitos. Particularmente nos pontos de ramificação da árvore brônquica, é comum a existência de nódulos linfáticos (Figuras 17.10 e 17.11).

Bronquíolos

Os bronquíolos são segmentos intralobulares, tendo diâmetro de 1 mm ou menos: não apresentam cartilagem,

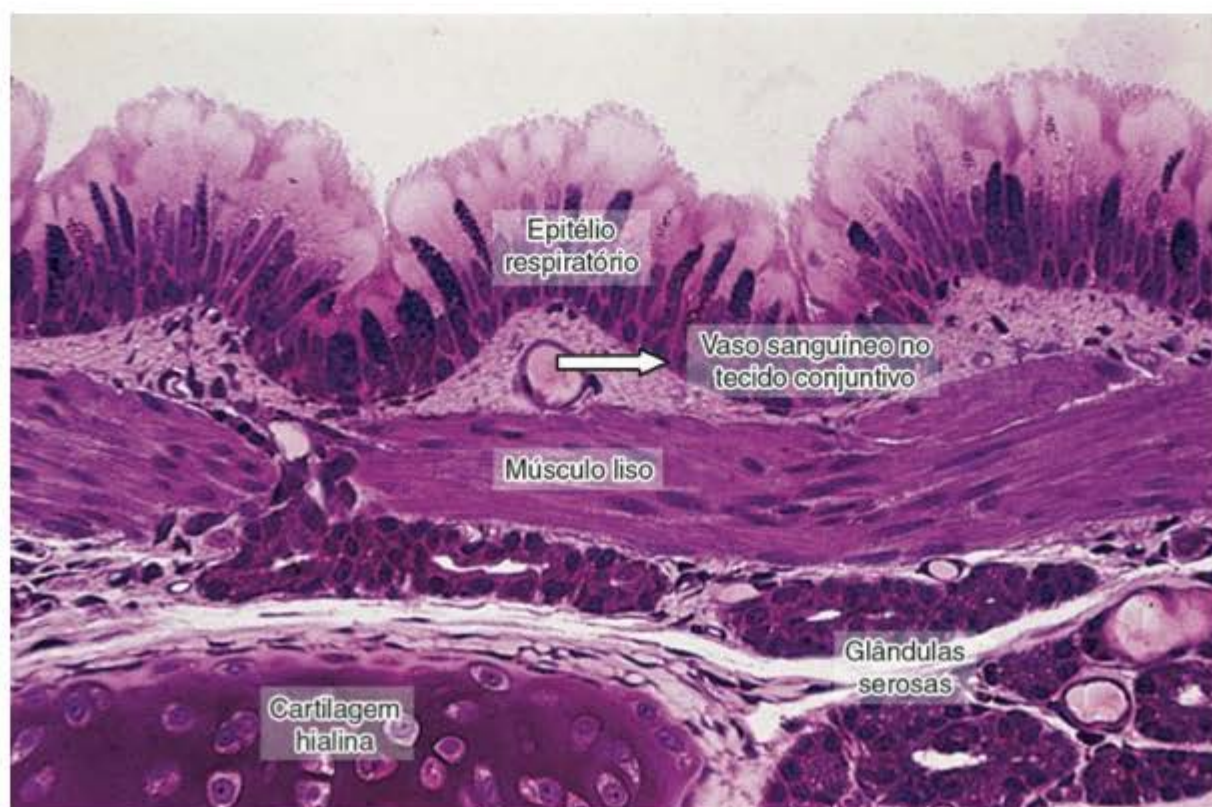



Figura 17.9 Parede de um brônquio de grande diâmetro. Note a grande quantidade de feixes musculares lisos, cuja contração influencia o fluxo de ar no aparelho respiratório. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

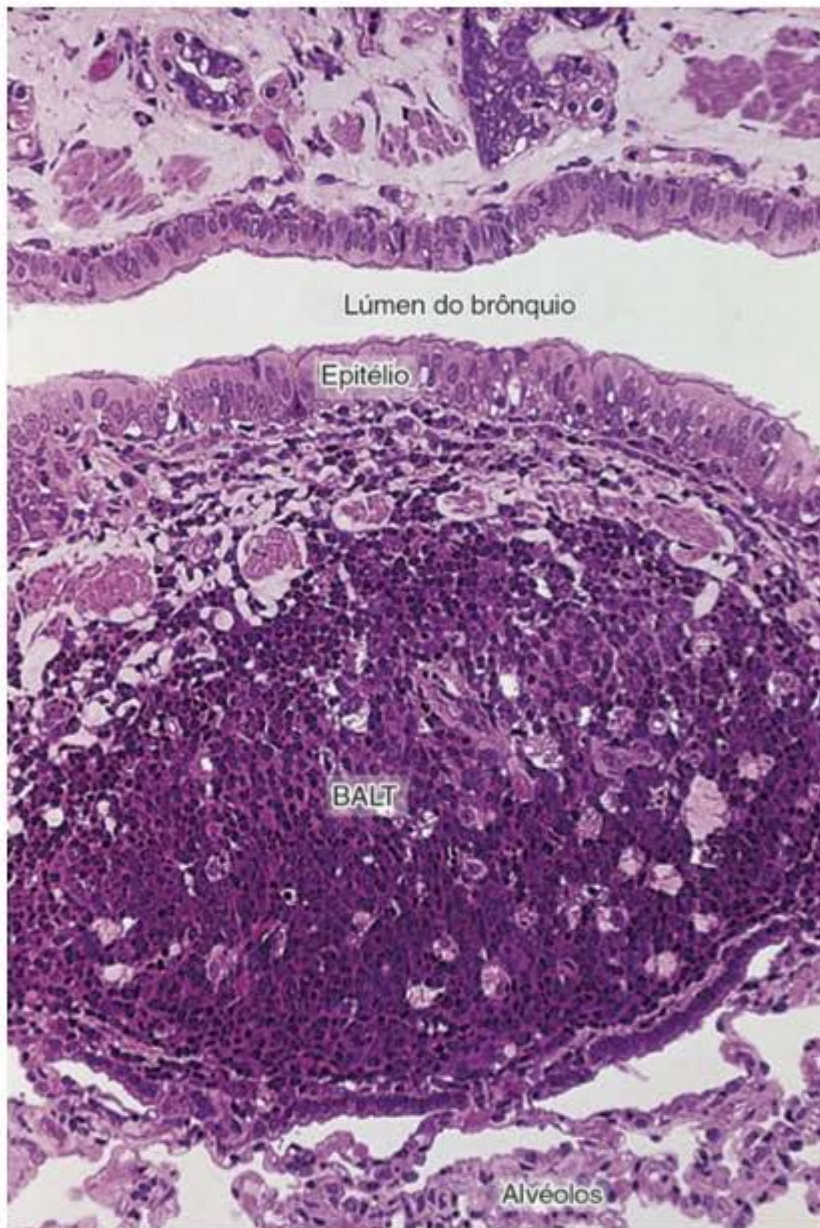



Figura 17.10 Corte da parede de um brônquio com acúmulo de tecido linfático (BALT), que é parte do tecido linfático associado às mucosas, ou MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*), cuja distribuição e funções serão estudadas no Capítulo 14. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

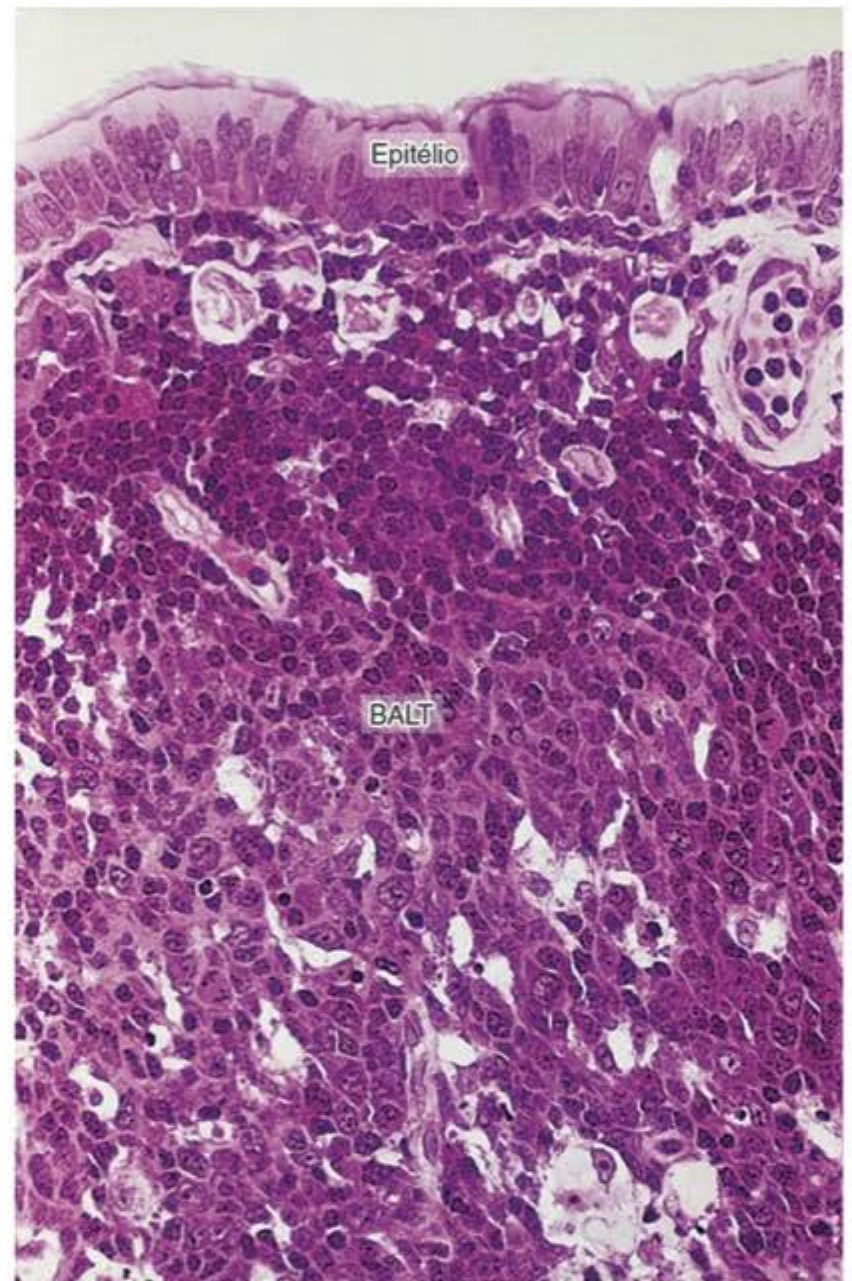



Figura 17.11 O mesmo corte da Figura 17.10, porém em maior aumento. O epitélio respiratório e seus cílios são mais visíveis. Na *parte média* e na *inferior* da fotomicrografia é possível visualizar melhor as células do BALT. As áreas claras contêm principalmente macrófagos. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

glândulas ou nódulos linfáticos. O epitélio, nas porções iniciais, é cilíndrico simples ciliado, passando a cúbico simples, ciliado ou não, na porção final. As células caliciformes diminuem em número, podendo mesmo faltar completamente. O epitélio dos bronquíolos apresenta regiões especializadas denominadas **corpos neuroepiteliais**. Cada corpo neuroepitelial é constituído por 80 a 100 células que contêm grânulos de secreção e recebem terminações nervosas colinérgicas. Provavelmente, trata-se de quimiorreceptores que reagem às alterações na composição dos gases que

Histologia aplicada

A musculatura dos brônquios e dos bronquíolos está sob controle do nervo vago (parassimpático) e do sistema simpático. A estimulação vagal (parassimpática) diminui o diâmetro desses segmentos, enquanto a estimulação do simpático produz efeito contrário. Isso explica por que os fármacos simpaticomiméticos são frequentemente empregados nas crises de asma para relaxar essa musculatura lisa e facilitar a passagem do ar.

penetram o pulmão. Admite-se que sua secreção tem ação local. A lâmina própria dos bronquíolos é delgada e rica em fibras elásticas. Segue-se à mucosa uma camada muscular lisa cujas células se entrelaçam com as fibras elásticas, as quais se estendem para fora, continuando com a estrutura esponjosa do parênquima pulmonar.

Quando se compara a espessura das paredes dos brônquios com a dos bronquíolos, nota-se que a musculatura bronquiolar é relativamente mais desenvolvida que a brônquica. As crises asmáticas são causadas principalmente pela contração da musculatura bronquiolar, com pequena participação da musculatura dos brônquios.

Bronquíolos terminais

Denominam-se **bronquíolos terminais** as últimas porções da árvore brônquica. Têm estrutura semelhante à dos bronquíolos, tendo, porém, parede mais delgada (Figura 17.12), revestida internamente por epitélio colunar baixo ou cúbico, com células ciliadas e não ciliadas. Os bronquíolos terminais têm ainda as **células de Clara** (Figuras 17.13 e 17.18), não ciliadas, que apresentam grânu-

Figura 17.12 Fotomicrografia de um corte da parede de um bronquíolo terminal. Observe a ausência de cartilagem e a existência de um anel de fibras musculares lisas. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Pequeno aumento.)

los secretores em suas porções apicais. As células de Clara secretam proteínas que protegem o revestimento bronquiolar contra determinados poluentes do ar inspirado e contra inflamações.

Bronquíolos respiratórios

Cada bronquíolo terminal se subdivide em dois ou mais bronquíolos respiratórios (Figuras 17.14 e 17.15) que constituem a transição entre a porção condutora e a respiratória. O **bronquíolo respiratório** é um tubo curto, às vezes ramificado, com estrutura semelhante à do bronquíolo terminal, exceto pela existência de numerosas expansões saculiformes constituídas por alvéolos, onde ocorrem trocas de gases. As porções dos bronquíolos respiratórios não ocupadas pelos alvéolos são revestidas por epitélio simples que varia de colunar baixo a cuboide, podendo ainda apresentar cílios na porção inicial. Esse epitélio simples contém também células de Clara. O músculo liso e as fibras elásticas formam uma camada mais delgada do que a do bronquíolo terminal.

Figura 17.13 Células de Clara na parede de um bronquíolo terminal. Essas células apresentam grânulos de secreção e têm a parte apical saliente e abaulada. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

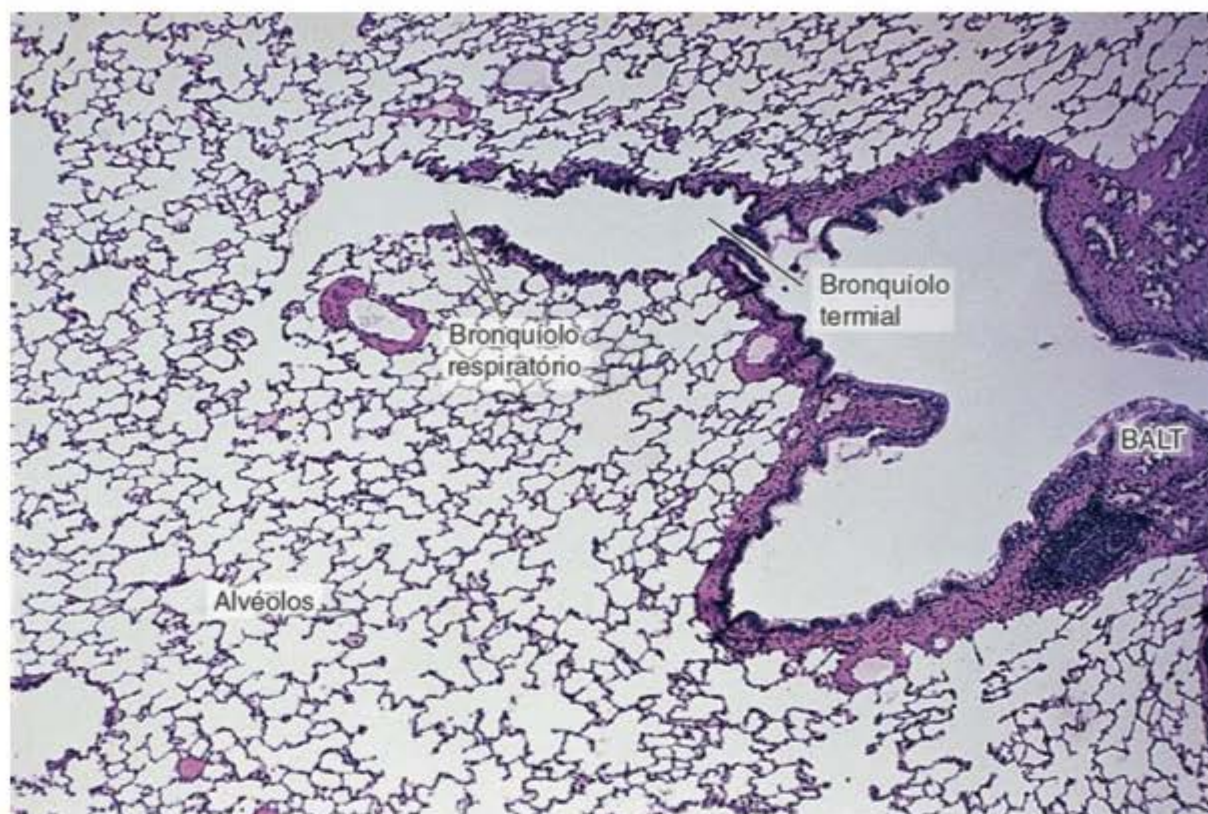



Figura 17.14 O corte de pulmão mostra um bronquíolo terminal seguido de um bronquíolo respiratório que é contínuo com um saco alveolar e alvéolos. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Pequeno aumento.)

Ductos alveolares

À medida que a árvore respiratória se prolonga no parênquima pulmonar, aumenta o número de alvéolos que se abrem no bronquíolo respiratório, até que a parede passa a ser constituída apenas de alvéolos, e o tubo passa a ser chamado de **ducto alveolar** (Figura 17.16). Tanto os ductos alveolares como os alvéolos são revestidos por epitélio simples plano cujas células são extremamente delgadas (Figuras 17.17 e 17.18). Nas bordas dos alvéolos, a lâmina própria apresenta feixes de músculo liso. Nos cortes histológicos, esses acúmulos de músculo liso são vistos muito facilmente entre alvéolos adjacentes. Os ductos alveolares mais distais não apresentam músculo liso. Uma matriz rica em fibras elásticas e contendo também fibras reticulares constitui o suporte para os ductos e alvéolos. Funcionalmente, as fibras elásticas são importantes, porque se distendem durante a inspiração e se contraem passivamente na expiração. As fibras reticulares servem de suporte para os delicados capilares sanguíneos interalveolares e para a parede dos alvéolos, impedindo a distensão excessiva dessas estruturas e eventuais lesões.

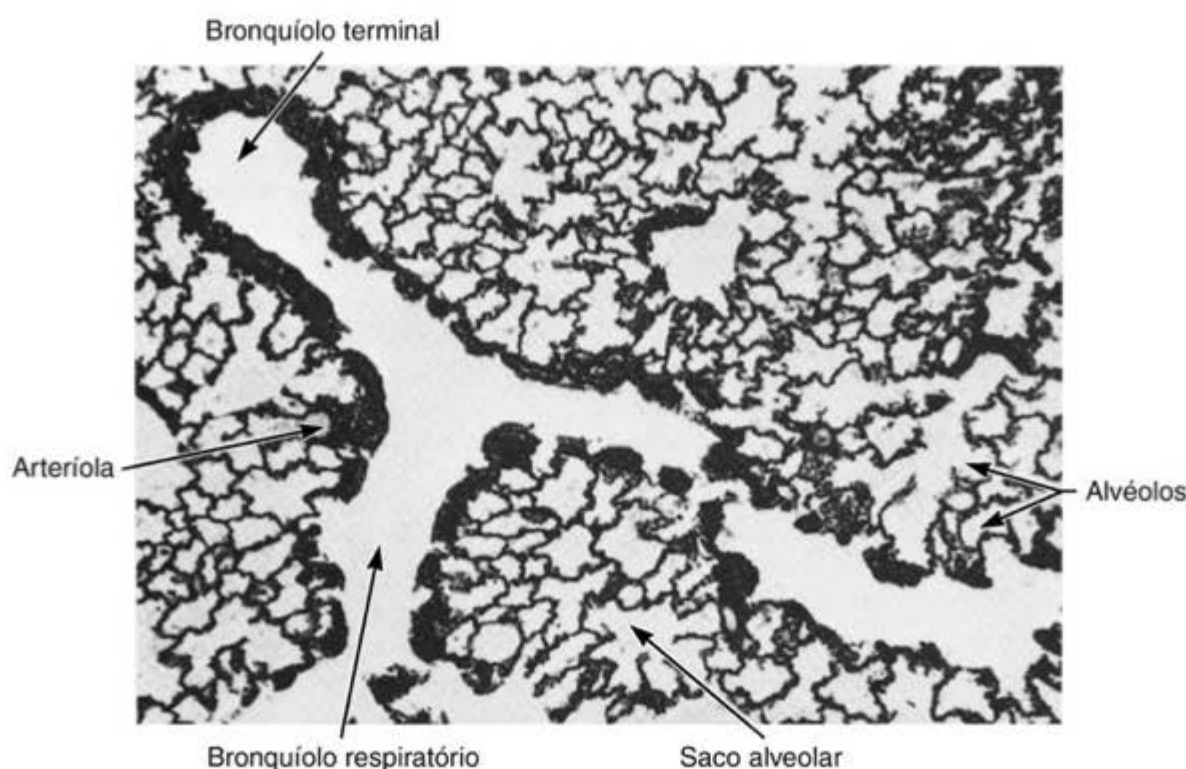



Figura 17.15 Esta fotomicrografia de corte espesso de pulmão mostra um bronquíolo terminal que se divide em dois bronquíolos respiratórios, contendo alvéolos. A estrutura esponjosa do parênquima pulmonar deve-se aos inúmeros alvéolos e sacos alveolares. (HE. Pequeno aumento.)

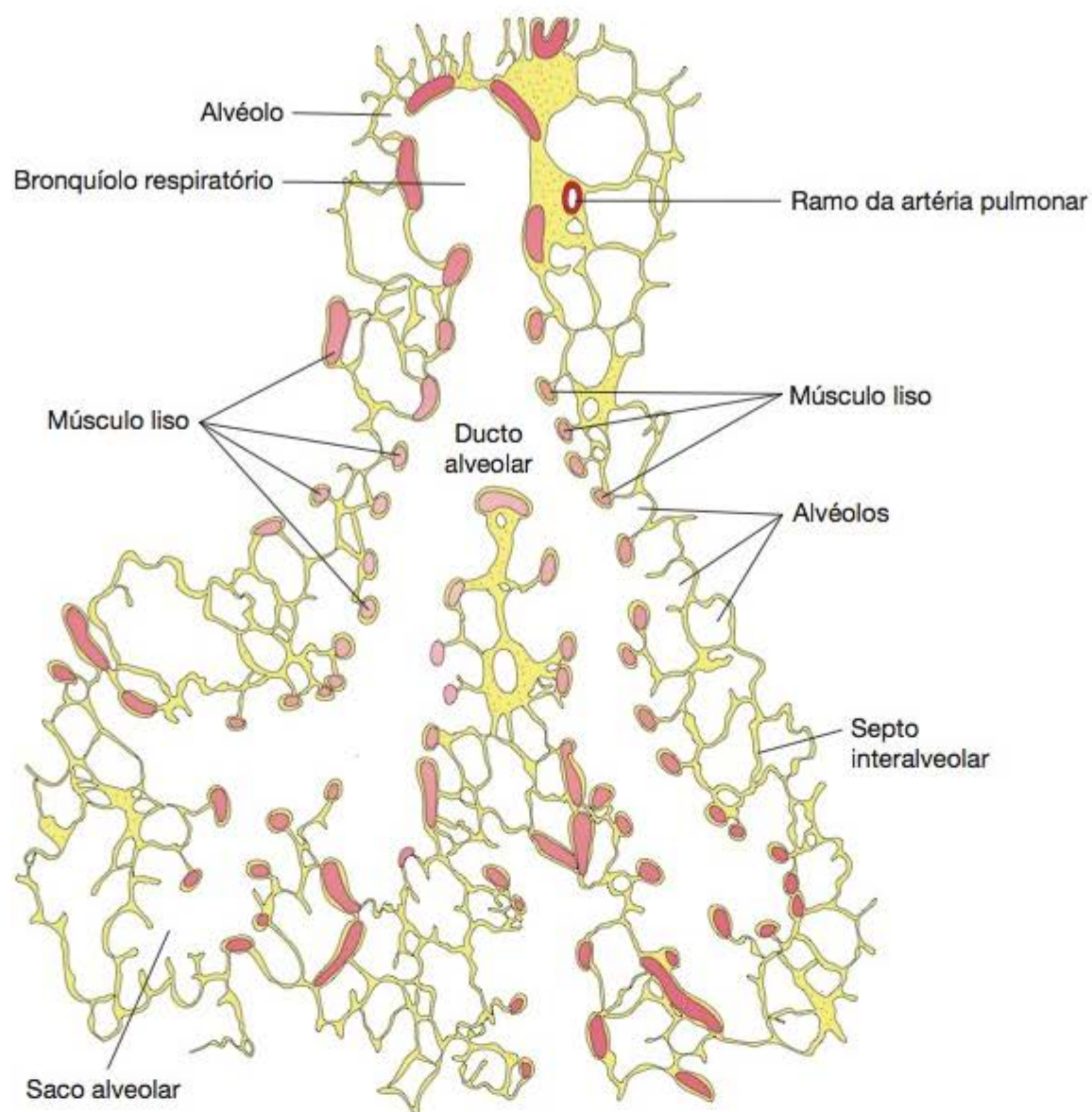



Figura 17.16 Esquema da porção terminal da árvore brônquica. Note que o músculo liso só vai até os ductos alveolares, não se estendendo aos alvéolos. (Adaptada de Baltisberger.)

Figura 17.17 Vista panorâmica de um corte de pulmão para mostrar bronquíolos de diversos calibres (1 a 4), vasos sanguíneos e alvéolos. As *pontas de seta* apontam para o músculo liso. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Pequeno aumento.)

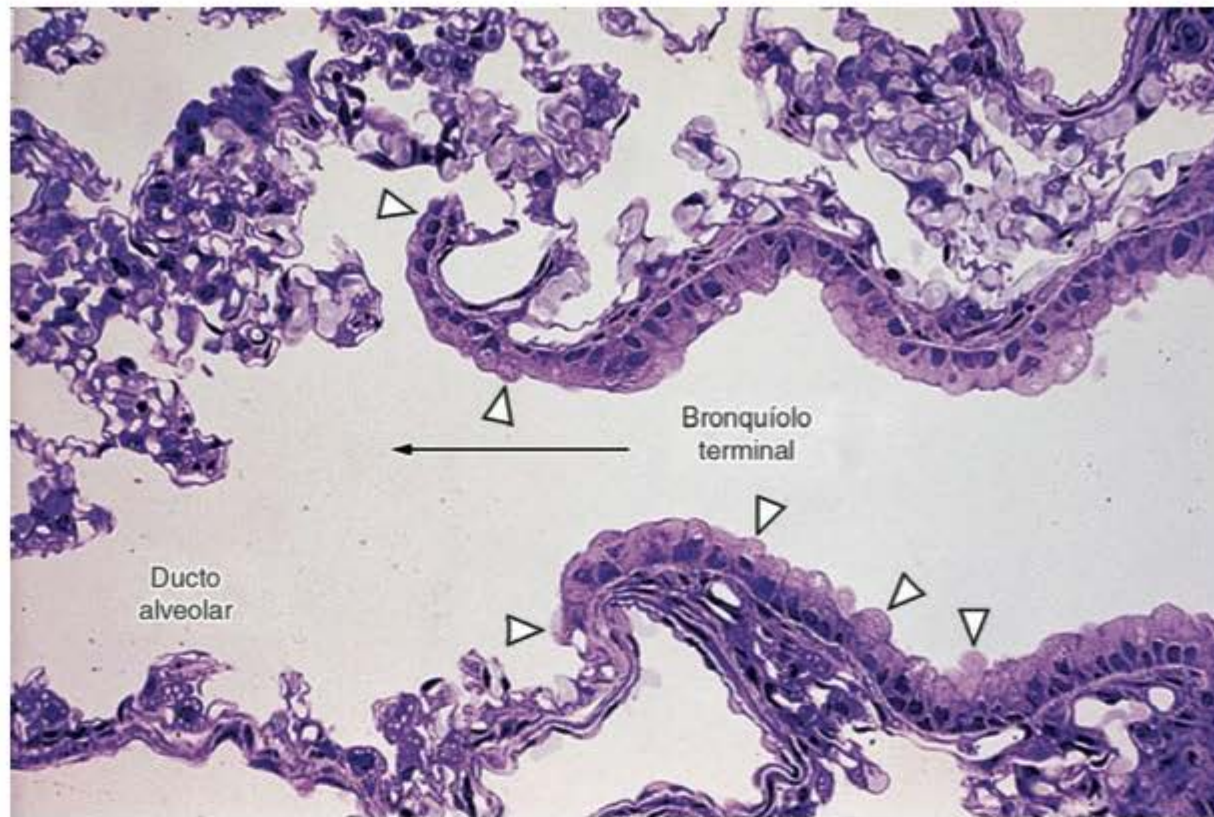



Figura 17.18 Transição de bronquíolo terminal para ducto alveolar (*seta*). Note as células de Clara (*pontas de seta*) no bronquíolo terminal. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

Alvéolos

O ducto alveolar termina em um alvéolo único ou em **sacos alveolares** constituídos por diversos alvéolos.

Os **alvéolos** (Figuras 17.15 e 17.16) são estruturas encontradas nos sacos alveolares, ductos alveolares e bronquíolos respiratórios; constituem as últimas porções da árvore brônquica, sendo os responsáveis pela estrutura esponjosa do parênquima pulmonar. São pequenas bolsas semelhantes aos favos de colmeia, abertas de um lado, cujas paredes são constituídas por uma camada epitelial fina que se apoia em um tecido conjuntivo delicado, no qual há uma rica rede de capilares sanguíneos. Essa parede alveolar é comum a dois alvéolos adjacentes, constituindo, portanto, uma **parede** ou **septo interalveolar** (Figuras 17.19 a 17.22). O septo interalveolar consiste em duas camadas de pneumócitos (principalmente tipo I) separadas pelo **interstício** de tecido conjuntivo com fibras reticulares e elásticas, substância fundamental e células do conjuntivo, e a rede de capilares sanguíneos. O septo interalveolar contém a rede capilar mais rica do organismo.

O ar alveolar é separado do sangue capilar por quatro estruturas, que são o citoplasma do pneumócito tipo I, a lâmina basal dessa célula, a lâmina basal do capilar e o citoplasma da célula endotelial (Figura 17.19). A espessura total dessas quatro estruturas é de 0,1 a 1,5 μm. Geralmente, as duas lâminas basais se fundem, formando uma membrana basal única (Figura 17.20).

O oxigênio do ar alveolar passa para o sangue capilar através das membranas citadas; o CO_2 difunde-se em direção contrária. A liberação do CO_2 a partir de H_2CO_3

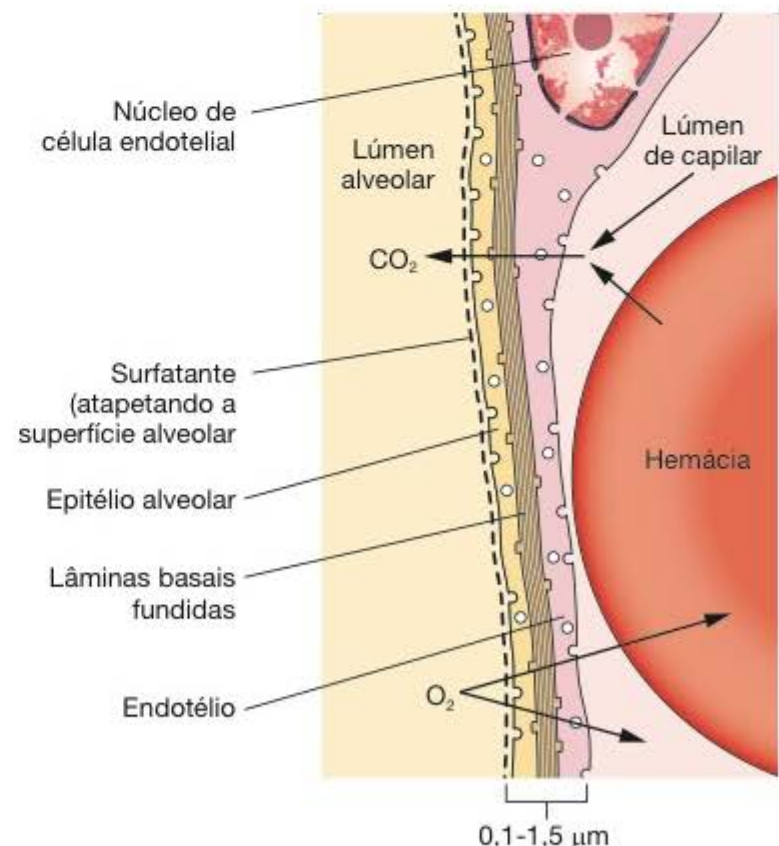



Figura 17.19 Parte de um septo interalveolar que mostra a barreira entre o sangue e o ar inspirado. Para chegar até as hemácias, o O_2 atravessa a camada de surfatante lipoproteico, o citoplasma dos pneumócitos tipo I, a lâmina basal, o citoplasma da célula endotelial e o plasma sanguíneo. Em alguns locais existe um tecido intersticial frouxo entre o epitélio e o endotélio. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 8th ed. Lange, 1977.)

Para saber mais

Superfície total dos alvéolos

Calcula-se que os pulmões contenham cerca de 300 milhões de alvéolos, o que aumenta consideravelmente a superfície em que ocorre troca de gases, calculada em cerca de 140 m^2.

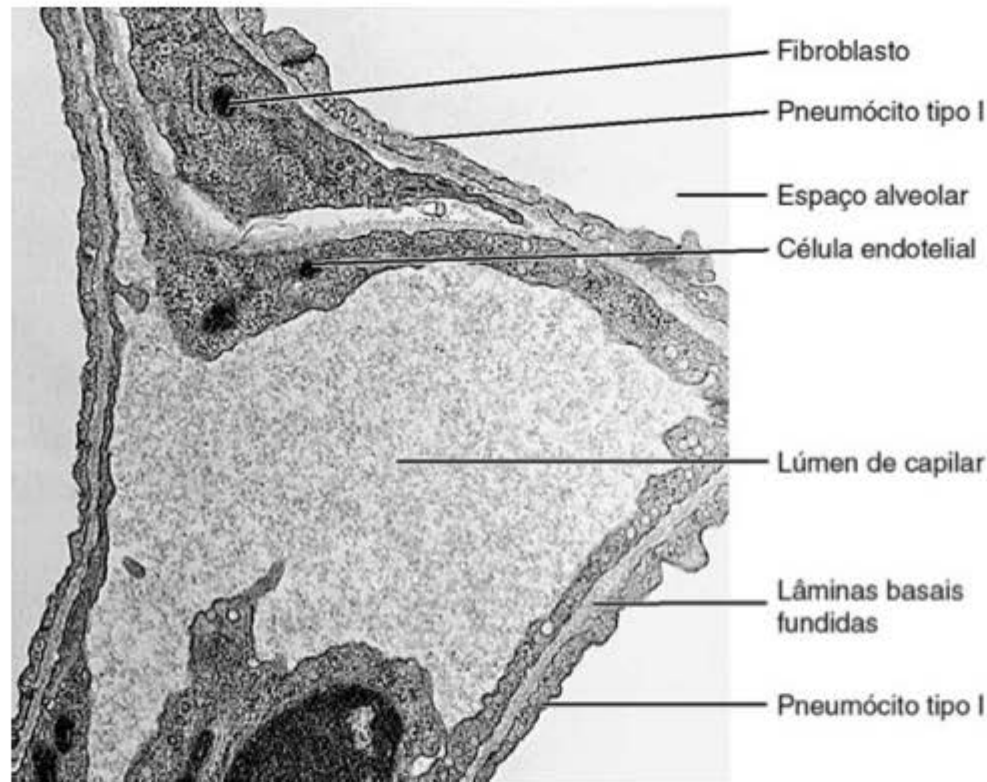



Figura 17.20 Micrografia eletrônica do septo interalveolar. Observe o lúmen do capilar, espaços alveolares, pneumócitos tipo I, as lâminas basais fundidas e um fibroblasto. (30.000×. Cortesia de M.C. Williams.)

é catalisada pela enzima anidrase carbônica existente nas hemácias.

A parede interalveolar é formada por três tipos celulares principais: células endoteliais dos capilares, pneumócitos tipo I e pneumócitos tipo II.

As **células endoteliais dos capilares** são as mais numerosas e têm o núcleo mais alongado (Figura 17.22) que o dos pneumócitos. O endotélio é do tipo contínuo, não fenestrado (Figura 17.20).

O **pneumócito tipo I**, também chamado de célula alveolar pavimentosa, tem núcleo achatado, fazendo uma ligeira saliência para o interior do alvéolo. Em razão da extensão do citoplasma, os núcleos estão muito separados uns dos outros. O citoplasma é muito delgado, exceto na região perinuclear (Figura 17.20), e apresenta desmossomos, ligando células adjacentes. Em muitas regiões o citoplasma dos pneumócitos tipo I é tão delgado que somente com o microscópio eletrônico foi possível a certeza de que eles formam uma camada contínua.

Além dos desmossomos, os pneumócitos tipo I apresentam zônulas de oclusão (junções oclusivas), que impedem a passagem de fluidos do espaço tecidual (interstício) para o interior dos alvéolos. A principal função dos pneumócitos tipo I é constituir uma barreira de espessura mínima para

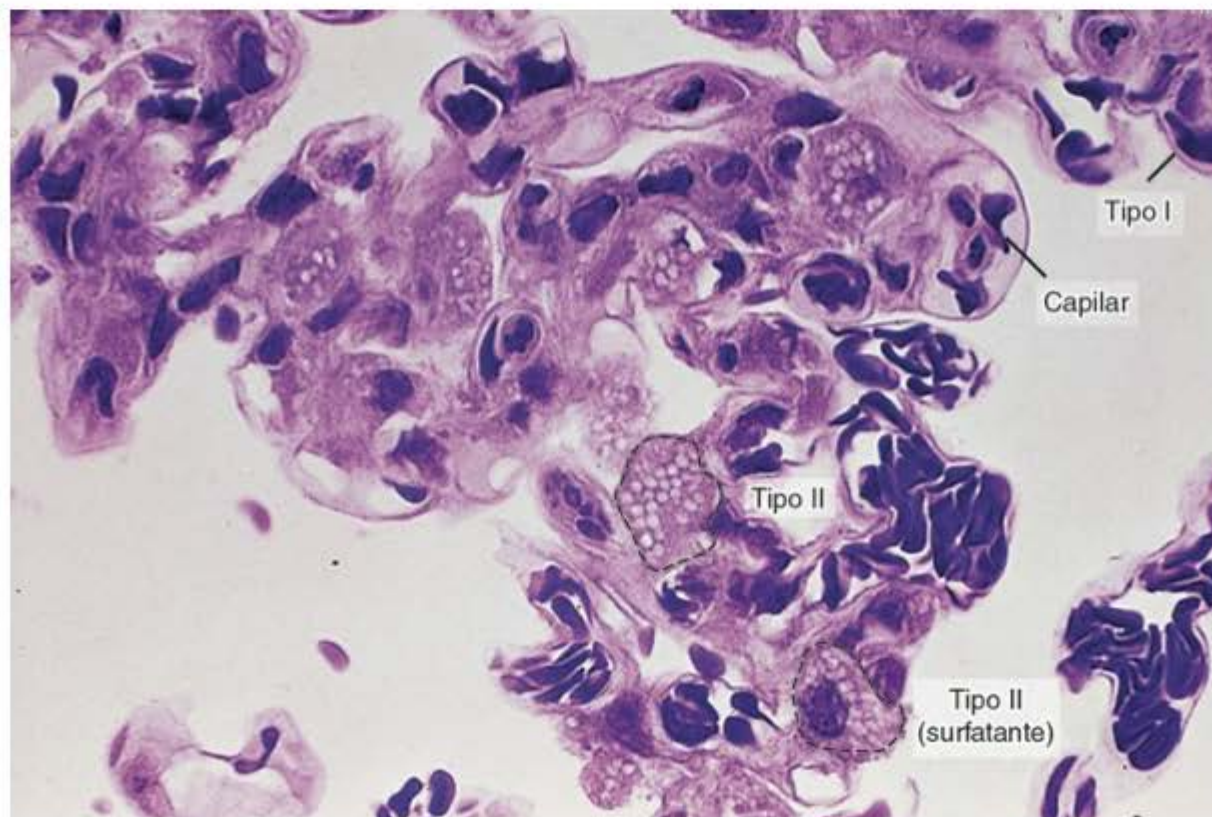



Figura 17.21 Os alvéolos e septo interalveolar mostram capilares sanguíneos e pneumócitos tipo I e tipo II (área delimitada pelo *tracejado*). (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

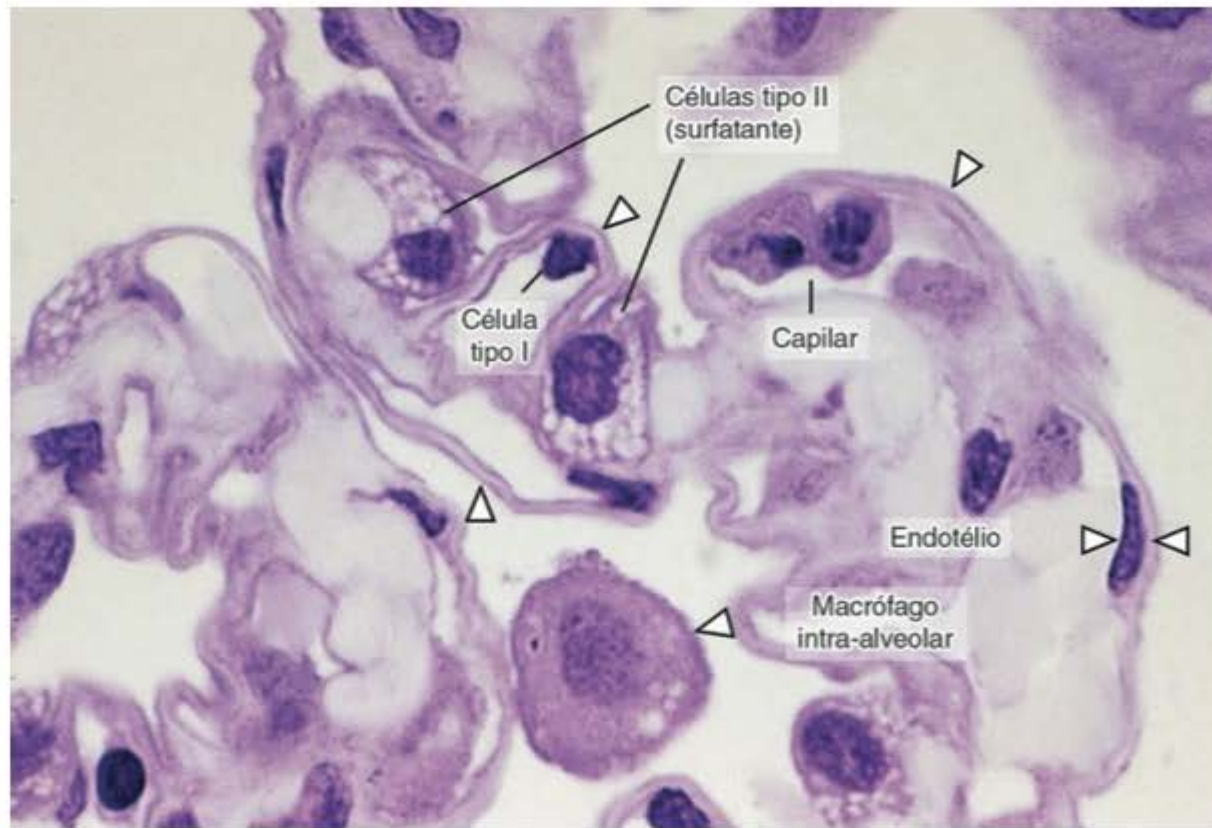



Figura 17.22 Corte de um pulmão fixado por injeção intra-alveolar de fixador. Observe no septo interalveolar estruturas trilaminares (*pontas de seta*) constituídas por uma membrana basal central e duas camadas muito finas de citoplasma de pneumócito tipo I e de célula endotelial do capilar. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

possibilitar as trocas de gases e ao mesmo tempo impedir a passagem de líquido.

Os **pneumócitos tipo II**, também chamados de células septais, localizam-se entre os pneumócitos tipo I, com os quais formam desmossomos e junções unitivas (Figuras 17.23 a 17.25). Os pneumócitos tipo II são células arredondadas que ficam sempre sobre a membrana basal do epitélio alveolar, como parte desse epitélio. Aparecem de preferência em grupos de duas ou três células, nos pontos em que as paredes alveolares se tocam. O núcleo é maior e mais vesicular, em relação às demais células da parede interalveolar. O citoplasma não se adelgaça e, na microscopia óptica, aparece vacuolizado. Essas células apresentam retículo endoplasmático granuloso desenvolvido e microvilos na sua superfície livre. Sua principal característica são os corpos multilamelares de 1 a 2 μm de diâmetro, elétron-densos (Figuras 17.24 e 17.25), que são os responsáveis pelo aspecto vesicular do citoplasma à microscopia óptica. Os corpos multilamelares contêm fosfolipídios, proteínas, glicosaminoglicanos, e são continuamente sintetizados e liberados pela porção apical dos pneumócitos tipo II. Os corpos lamelares originam o material que se espalha sobre a superfície dos alvéolos. Esse material forma uma camada extracelular nos alvéolos, denominada **surfatante pulmonar**. A camada surfatante consiste em uma hipofase aquosa e proteica, coberta por uma camada monomolecular de fosfolipídios, composta principalmente de dipalmitoilfosfatidilcolina e fosfatidilglicerol. O surfatante exerce diver-

Histologia aplicada

Diversos agentes (bactérias, vírus, certos medicamentos, drogas ilícitas, como heroína), que causam lesão nos pneumócitos tipo I e nas células endoteliais dos capilares pulmonares, levam à síndrome do desconforto respiratório do adulto, devido a um edema intra-alveolar e exsudato de fibrina, frequentemente seguidos por uma fibrose intersticial (acúmulo de fibras colágenas) que se instala rapidamente. Nessa situação foi observado um aumento do RNA mensageiro para o colágeno no pulmão, confirmando a síntese aumentada dessa proteína. Essa síndrome causa alta mortalidade, principalmente em pessoas com mais de 60 anos de idade.

Histologia aplicada

A síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido é uma condição mórbida, causada pela deficiência em surfatante, que pode resultar na morte do recém-nascido. É muito mais frequente nas crianças prematuras do que nas nascidas a termo e representa a principal causa de mortalidade entre os prematuros. A incidência da síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido varia inversamente com o tempo de gestação. O pulmão imaturo é deficiente tanto na quantidade como na composição do surfatante. No recém-nascido normal, o início da respiração coincide com a liberação de grande quantidade de surfatante armazenado no citoplasma dos pneumócitos tipo II, o que diminui a tensão superficial dos alvéolos. Isso reduz a força necessária para inflar os alvéolos, e o trabalho respiratório é menor. Nessa síndrome, a microscopia mostra que os alvéolos estão colabados e os bronquíolos respiratórios e ductos alveolares estão distendidos e contêm líquido. Um material eosinófilo, rico em fibrina, chamado de membrana hialina, cobre os ductos alveolares. Por isso, inicialmente essa síndrome foi chamada de doença de membrana hialina. A síntese de surfatante pode ser induzida pela administração de glicocorticoides, a medicação usada nos casos de síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido. Mais recentemente, foi verificado que o surfatante tem poder bactericida, participando da eliminação de bactérias patógenas que cheguem até os alvéolos pulmonares.

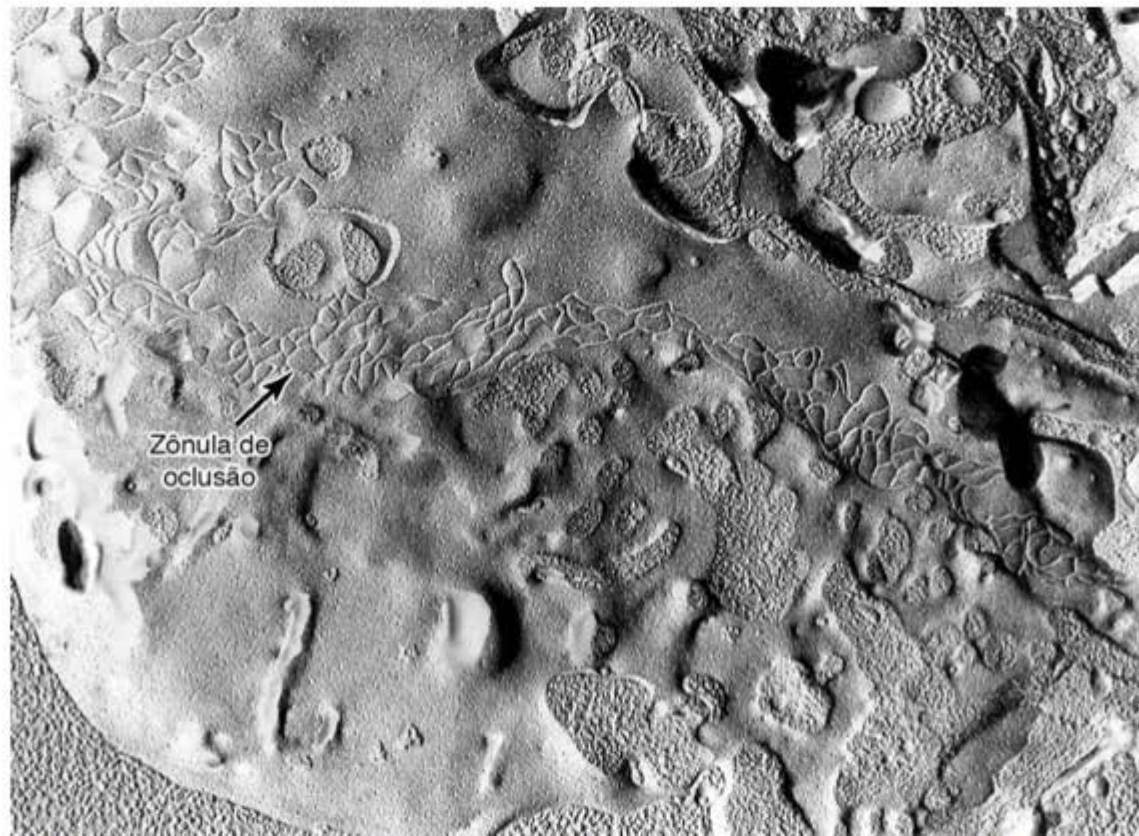



Figura 17.23 Esta micrografia eletrônica, obtida por criofratura, mostra zônula de oclusão entre dois pneumócitos tipo I. (25.000×. Reproduzida, com autorização, de Schneeberger EE: *Lung Liquids*. Ciba Foundation Symposium 38. Elsevier/North-Holland, 1976.)

sas funções importantes, porém a mais evidente é reduzir a tensão superficial dos alvéolos, o que reduz também a força necessária para a inspiração, facilitando a respiração. Além disso, sem o surfatante os alvéolos tenderiam a entrar em colapso durante a expiração.

A camada surfatante não é estática; ao contrário, ela é renovada constantemente. As moléculas de lipoproteínas são continuamente removidas pelos dois tipos de pneumócitos (I e II) por pinocitose e pelos macrófagos alveolares.

O fluido alveolar é removido para a porção condutora pelo movimento ciliar, que cria uma corrente de líquido. Este líquido se mistura com o muco dos brônquios, formando o **líquido broncoalveolar**, que auxilia a remoção de partículas e substâncias prejudiciais que possam pene-

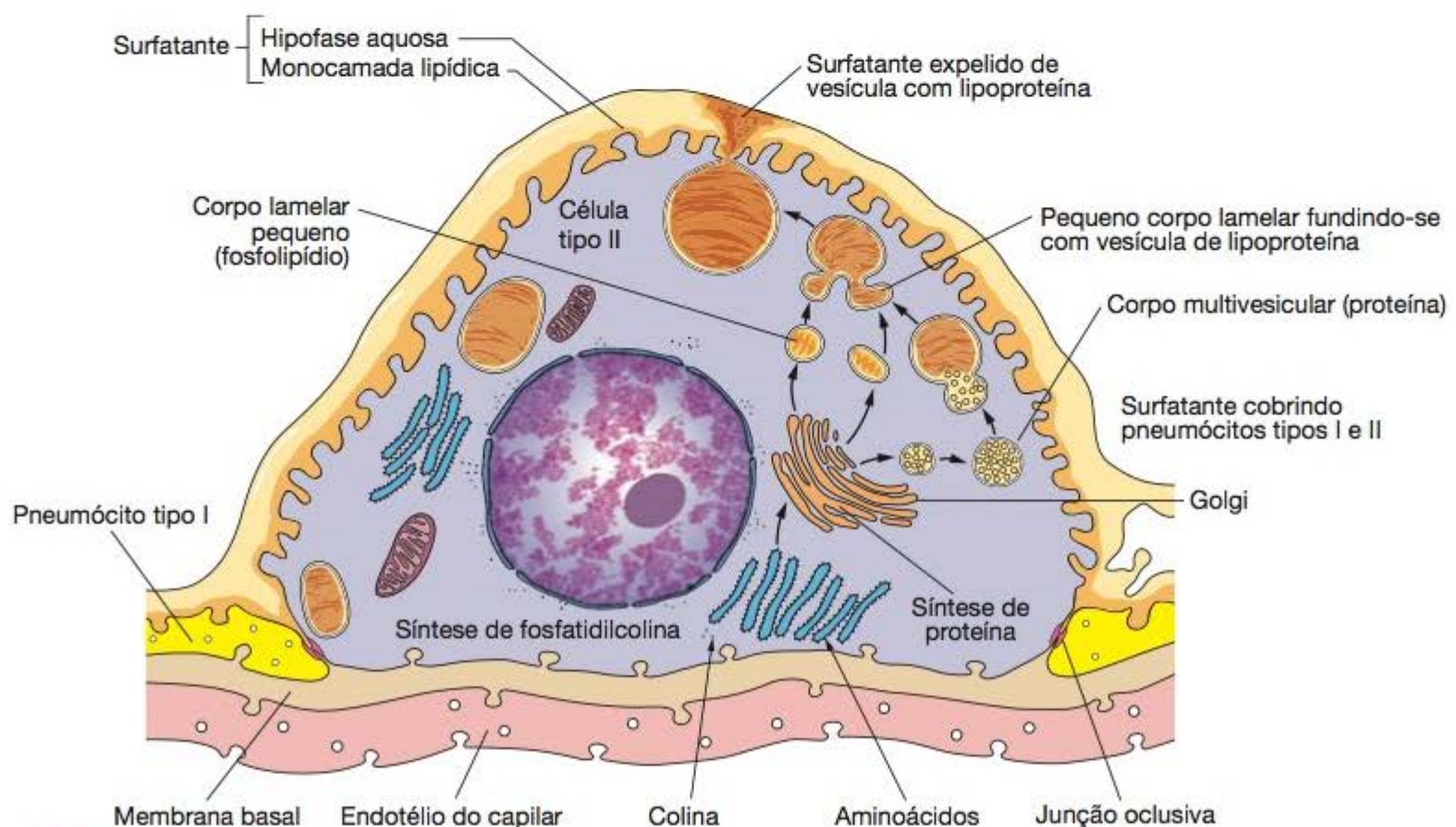



Figura 17.24 Secreção de surfatante por um pneumócito tipo II. O surfatante é um complexo lipoproteico sintetizado no retículo endoplasmático granuloso e no complexo de Golgi, que é armazenado temporariamente nos corpos lamelares. O surfatante é secretado continuamente por exocitose (*setas*) e forma um filme monomolecular de fosfolipídios sobre uma hipofase aquosa rica em proteínas. Junções oclusivas em torno das margens dos pneumócitos impedem a passagem de líquido tecidual para o lúmen dos alvéolos.

Figura 17.25 Micrografia eletrônica de um pneumócito que provoca saliência no lúmen alveolar. As *setas* indicam corpos lamelares contendo surfatante pulmonar recentemente sintetizado. REG, retículo endoplasmático granuloso; G, complexo de Golgi; FR, fibras reticulares. Note os microvilos no pneumócito tipo II e os complexos juncionais (CJ) com pneumócitos tipo I. 17.000×. (Cortesia de M.C. Williams.)

trar com o ar inspirado. O líquido broncoalveolar contém diversas enzimas, como lisozima, colagenase e betaglicuronidase, provavelmente produzidas pelos macrófagos alveolares.

Em fetos, essa película surfatante lipoproteica aparece nas últimas semanas da gestação, na mesma ocasião em que aparecem os corpos multilamelares nos pneumócitos tipo II.

Poros alveolares

O septo interalveolar contém poros de 10 a 15 μm de diâmetro, comunicando dois alvéolos adjacentes. Esses **poros** equalizam a pressão do ar nos alvéolos e possibilitam a circulação colateral do ar, quando um bronquíolo é obstruído.

Macrófagos alveolares

Os macrófagos alveolares, também chamados de **células de poeira**, são encontrados no interior dos septos interalveolares e na superfície dos alvéolos (Figura 17.22). Os macrófagos alveolares localizados na camada surfatante que limpam a superfície do epitélio alveolar são transportados para a faringe, de onde são deglutidos.

Os numerosos macrófagos carregados de partículas de carbono ou de poeira, encontrados no tecido conjuntivo, em volta dos vasos sanguíneos e no conjuntivo da pleura,

provavelmente não são macrófagos alveolares que migraram através do epitélio alveolar. O material fagocitado que aparece no citoplasma desses macrófagos passou dos alvéolos para o interstício dos septos alveolares pela atividade pinocitótica dos pneumócitos tipo I.

Vasos sanguíneos dos pulmões

A circulação sanguínea do pulmão compreende vasos nutridores (sistêmicos) e vasos funcionais (vasos pulmonares).

A **circulação funcional** é representada pelas artérias e veias pulmonares. As artérias pulmonares são do tipo elástico, de paredes delgadas, porque nelas é baixa a pressão sanguínea. Essas artérias transportam sangue venoso para ser oxigenado nos alvéolos pulmonares. Dentro do pulmão, as artérias pulmonares se ramificam, acompanhando a árvore brônquica (Figura 17.26); os ramos arteriais são envolvidos pela adventícia dos brônquios e bronquíolos. Na altura dos ductos alveolares os ramos arteriais originam a rede capilar dos septos interalveolares. Essa rede capilar entra em contato direto com o epitélio alveolar. O pulmão apresenta a rede capilar mais desenvolvida de todo o organismo.

Da rede capilar originam-se vênulas que correm isoladas pelo parênquima pulmonar, afastadas dos ductos condutores de ar, e penetram os septos interlobulares (Figura 17.26). Após saírem dos lóbulos, as veias contendo sangue oxigenado (arterial) acompanham a árvore brônquica, dirigindo-se para o hilo.

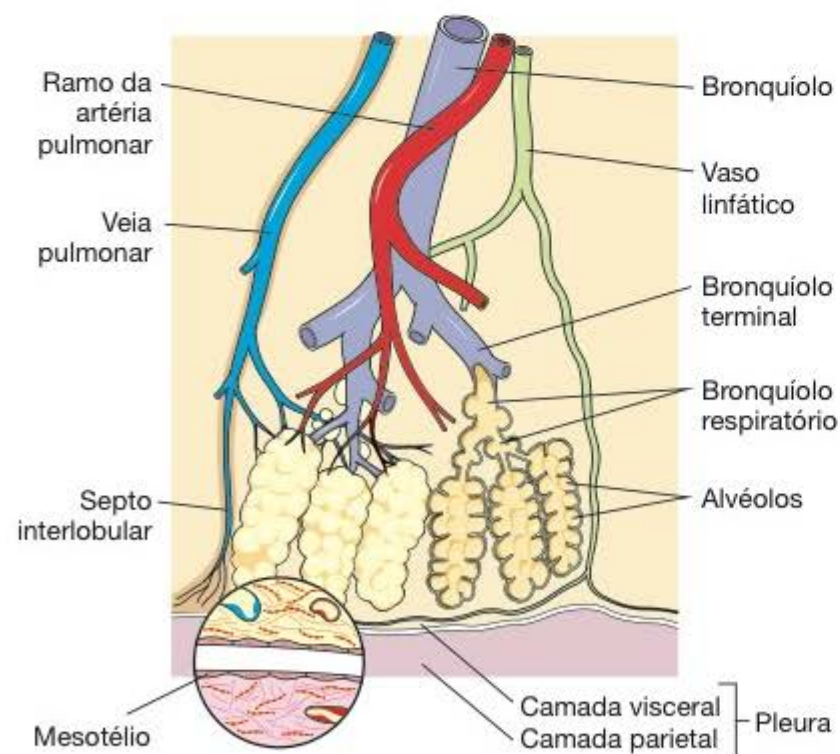



Figura 17.26 Circulação sanguínea e linfática em um lóbulo pulmonar. Para tornar a ilustração mais clara, as estruturas foram desenhadas fora das proporções reais. No septo interlobular apenas uma veia foi desenhada (*à esquerda*) e um vaso linfático (*à direita*), embora essas duas estruturas coexistam em ambas as regiões. *Abaixo* e *à esquerda*, a pleura em maior aumento, mostrando o mesotélio e o espaço (virtual) entre a camada visceral e a camada parietal da pleura. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham AW: *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

> **Histologia aplicada**
>
> Na insuficiência cardíaca congestiva, os pulmões tornam-se congestionados com sangue, em consequência da redução da capacidade de bombeamento do coração. Devido ao acúmulo de sangue, as paredes dos capilares se rompem e hemácias escapam para dentro dos alvéolos, onde são fagocitadas pelos macrófagos alveolares. Nesses casos, os macrófagos são chamados de células da insuficiência cardíaca, podendo aparecer no escarro. As células da insuficiência cardíaca apresentam reação histoquímica positiva para ferro, porque contêm pigmento com ferro derivado da hemoglobina das hemácias fagocitadas.
>
> Algumas situações levam a um aumento na síntese de colágeno tipo I no tecido conjuntivo dos septos interalveolares, causando forte desconforto respiratório decorrente da fibrose intersticial.

Os **vasos nutridores** compreendem as artérias e as veias brônquicas, que levam sangue com nutrientes e oxigênio para todo o parênquima pulmonar. Os ramos da artéria brônquica acompanham a árvore brônquica até os bronquíolos respiratórios, onde se anastomosam com pequenos ramos da artéria pulmonar.

Vasos linfáticos dos pulmões

Distribuem-se acompanhando os brônquios e os vasos pulmonares (Figura 17.26); são encontrados também nos septos interlobulares, dirigindo-se todos eles para os linfonodos da região do hilo. Essa rede linfática é chamada de **rede profunda**, para ser distinguida da **rede superficial**, que compreende os linfáticos existentes na pleura visceral. Os vasos linfáticos da rede superficial ou acompanham a pleura em toda a sua extensão ou podem penetrar o parênquima pulmonar através dos septos interlobulares, dirigindo-se também para os linfonodos do hilo pulmonar.

Nas porções terminais da árvore brônquica e nos alvéolos não existem vasos linfáticos.

Pleura

Pleura é a serosa que envolve o pulmão, sendo formada por dois folhetos, o parietal e o visceral (Figura 17.26), que são contínuos na região do hilo do pulmão. Ambos os folhetos são formados por mesotélio e uma fina camada de tecido conjuntivo, que contém fibras colágenas e elásticas. As fibras elásticas do folheto visceral se continuam com as do parênquima pulmonar.

Os dois folhetos delimitam, para cada pulmão, uma cavidade independente e inteiramente revestida pelo mesotélio. Em condições normais, essa cavidade pleural é virtual, contendo apenas uma película de líquido que age como lubrificante, tornando possível o deslizamento suave dos dois folhetos durante os movimentos respiratórios e impossibilitando o atrito entre o mesotélio visceral e o parietal.

Para saber mais

Movimentos respiratórios

Na inspiração, a contração dos músculos intercostais eleva as costelas e a contração do diafragma abaixa o assoalho da cavidade torácica, o que aumenta o tamanho desta e determina a expansão pulmonar. Os brônquios e bronquíolos aumentam em diâmetro e comprimento durante a inspiração. A porção respiratória também se expande, mas principalmente por conta dos ductos alveolares, uma vez que os alvéolos variam pouco de volume. As fibras elásticas do parênquima pulmonar participam dessa expansão, de modo que, na expiração, quando os músculos relaxam, a retração dos pulmões é passiva, sendo em grande parte devida às fibras elásticas que estavam sob tensão.

Histologia aplicada

Mecanismos de defesa

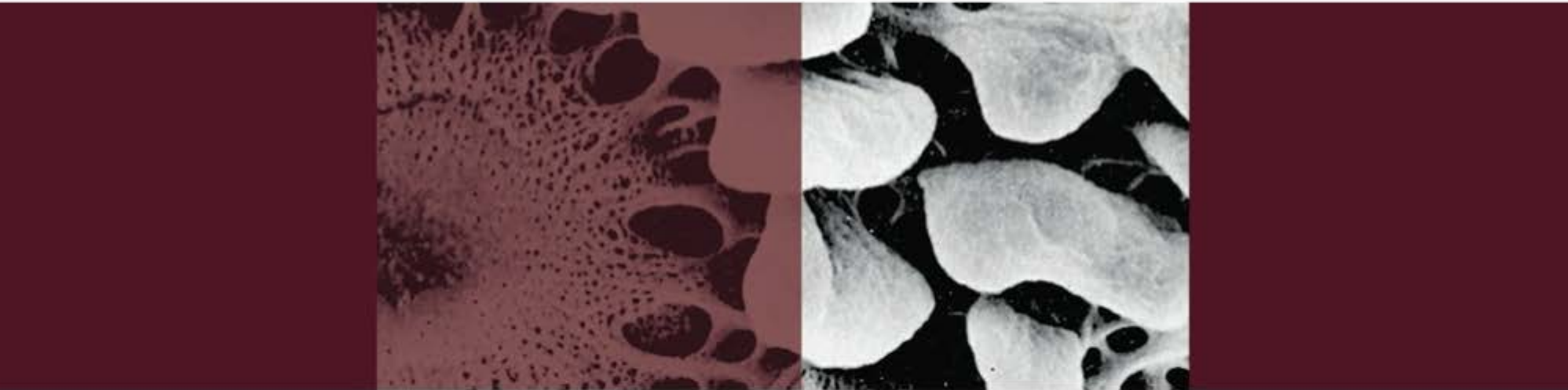
O aparelho respiratório tem uma superfície muito grande e que está exposta a microrganismos do meio externo e também trazidos pelo sangue. O aparelho respiratório está particularmente sujeito à invasão por agentes infectantes e irritantes introduzidos com o ar inspirado; por isso ele apresenta um sistema de defesa muito elaborado. Partículas com mais de 10 μm são retidas nas fossas nasais, e partículas de 2 a 10 μm são retidas pelo epitélio pseudoestratificado ciliado recoberto de muco. O reflexo da tosse promove a eliminação com a expectoração. As partículas ainda menores são removidas pelos macrófagos alveolares. Além desses mecanismos não específicos, processos imunitários atuam no tecido linfático, que é muito abundante na árvore brônquica, principalmente nos nódulos linfáticos aí situados, que contêm linfócitos B e T, os quais interagem com os macrófagos do pulmão. Esse componente importante do sistema imunitário (Figura 17.10) é denominado BALT (*bronchus-associated lymphatic tissue*).

Tumores dos pulmões

A incidência de câncer dos pulmões é maior entre os homens, porém está aumentando entre as mulheres, possivelmente devido ao uso de cigarros. Há evidências experimentais e epidemiológicas de que o carcinoma de células pavimentosas, o principal tipo de câncer pulmonar, está relacionado com os efeitos do fumo de cigarros sobre o epitélio dos brônquios e bronquíolos. O uso de cigarros por tempo prolongado induz a transformação do epitélio respiratório em epitélio estratificado pavimentoso, uma etapa inicial que eventualmente é seguida da diferenciação completa em células cancerosas.

A pleura, assim como o revestimento de outras cavidades serosas (peritônio e pericárdio), é uma estrutura de grande permeabilidade, o que explica a frequência de acúmulo de líquidos entre os dois folhetos pleurais (derrame pleural). Esse líquido deriva do plasma sanguíneo por transudação através da parede dos capilares, provocada por processos patológicos. Em contrapartida, em determinadas condições, líquidos ou gases contidos na cavidade da pleura são rapidamente absorvidos.

▶ Bibliografia

Arsalane K *et al.*: Clara cell specific protein (CC16) expression after acute lung inflammation induced by intratracheal lipopolysaccharide administration. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:1624.
Bouhuy SA: *Lung Cells in Disease.* Elsevier/North-Holland, 1976.
Breeze RG, Wheeldon EG: The cells of the pulmonary airways. *Am Rev Respir Dis* 1977;**116**:705.
Cammer P *et al.*: Evidence for congenital nonfunctional cilia in the tracheobronchial tract in two subjects. *Am Rev Respir Dis* 1975;**112**:807.
Cummings G (editor): *Cellular Biology of the Lung.* Ettore Majorana International Science Service, 1982.
Elia J *et al.*: Response of bronchiolar Clara cells induced by a domestic insecticide. Analysis of CC10 kDa protein content. *Histochem Cell Biol* 2000;**113**:125.
Evans MJ: Transformation of type II cells to type I cells following exposure to NO_2. *Exp Mol Pathol* 1975;**22**:142.
Gehr P *et al.*: The normal human lung: Ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. *Respir Physiol* 1978;**32**:121.
Greenwood M, Holland P: The mammalian respiratory tract surface: A scanning electron microscope study. *Lab Invest* 1972;**27**:296.
Kikkawa Y, Smith F: Cellular and biochemical aspects of pulmonary surfactant in health and disease. *Lab Invest* 1983;**49**:122.
Reynolds SD *et al.*: Neuroepithelial bodies of pulmonary airways serve as a reservoir of progenitor cells capable of epithelial regeneration. *Am J Pathol* 2000;**156**:269.
Plopper CG, Mango GW *et al.*: Elevation of susceptibility to ozone-induced acute tracheobronchial injury in transgenic mice deficient in Clara cell secretory protein. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;**213**(1).
Takashima T: *Airway Secretion: Physiological Bases for the Control of Mucous Hypersecretion*. Marcel Dekker, 1994.
Thurlbeck WM, Abell RM (editors): *The Lung: Structure, Function, and Disease.* Williams & Wilkins, 1978.

18 Pele e Anexos

▸ Introdução

A pele recobre a superfície do corpo, sendo constituída por uma porção epitelial de origem ectodérmica, a **epiderme**, e uma porção conjuntiva de origem mesodérmica, a **derme**. Dependendo da espessura da epiderme, distinguem-se a pele **fina** e a **espessa** (Figuras 18.1 e 18.2). A pele espessa é encontrada na palma das mãos, na planta dos pés e em algumas articulações. O restante do corpo é protegido por pele fina. Abaixo e em continuidade com a derme encontra-se a **hipoderme** ou **tecido celular subcutâneo**, que não faz parte da pele, apenas lhe serve de união com os órgãos subjacentes. A hipoderme é um tecido conjuntivo frouxo que pode conter muitas células adiposas, constituindo o **panículo adiposo**.

A pele é um dos maiores órgãos, alcançando 16% do peso corporal, e desempenha múltiplas funções. Graças à camada queratinizada da epiderme, protege o organismo contra desidratação e atrito. Por meio de suas terminações nervosas sensoriais, recebe constantemente informações sobre o ambiente e as envia para o sistema nervoso central. Graças a seus vasos sanguíneos, glândulas e tecido adiposo, colabora com a termorregulação do corpo. Suas glândulas sudoríparas participam da termorregulação e da excreção de várias substâncias. Um pigmento que é produzido e acumulado na epiderme, a **melanina**, tem função protetora contra os raios ultravioleta. Na pele se forma vitamina D_3 pela ação da radiação ultravioleta do sol sobre precursores sintetizados no organismo. Apresenta ainda células do sistema imunitário, que atuam contra a invasão de microrganismos.

A junção entre a epiderme e a derme é irregular. A derme tem projeções, as **papilas dérmicas**, que se encaixam em reentrâncias da epiderme, as **cristas epidérmicas**, aumentando

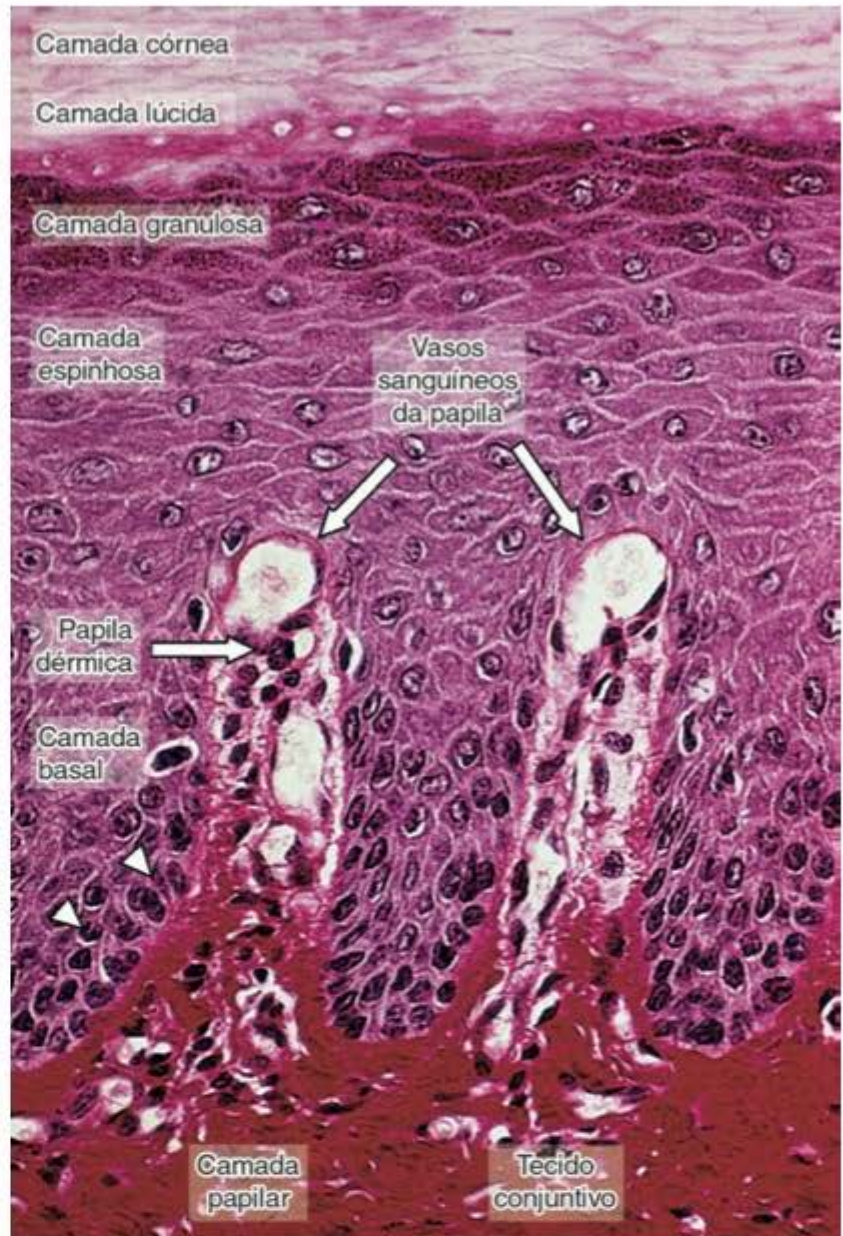



Figura 18.1 Fotomicrografia de corte de pele espessa da planta de pé humano, na qual podem ser observadas as várias camadas da epiderme e a derme com as papilas dérmicas penetrando a epiderme. Observe os vasos sanguíneos (*setas*) nas papilas, importantes para a nutrição da espessa epiderme. (Coloração pelo picro-siriushematoxilina. Médio aumento.)

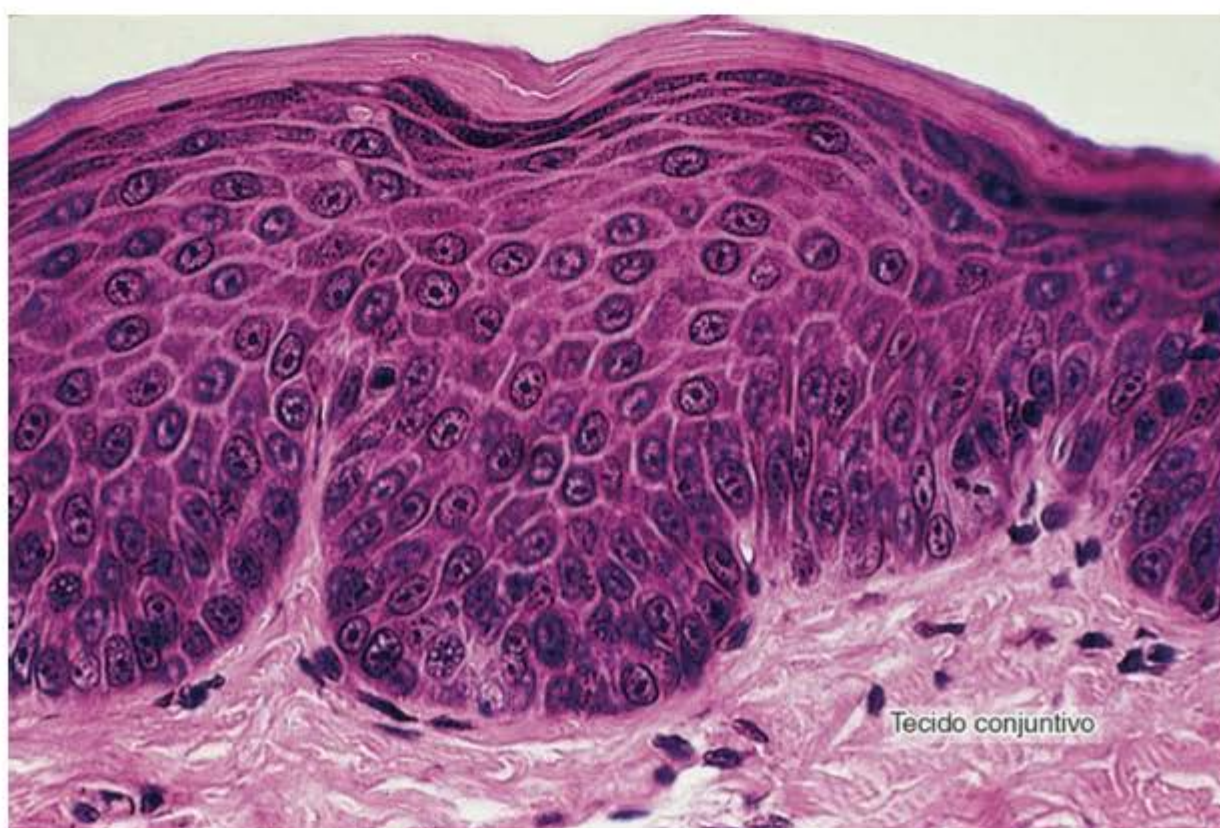



Figura 18.2 Fotomicrografia de corte de pele do abdome (pele fina). Em comparação com a Figura 18.1, a epiderme é menos espessa e as papilas dérmicas são mais curtas. (Hematoxilina-eosina. Médio aumento.)

a coesão entre essas duas camadas. Pelos, unhas e glândulas sudoríparas, sebáceas e mamárias são estruturas anexas da pele. As glândulas mamárias serão descritas no Capítulo 22.

▸ Epiderme

É constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado. As células mais abundantes nesse epitélio são os **queratinócitos**. A epiderme apresenta ainda três tipos de células: os **melanócitos**, as **células de Langerhans** e as de **Merkel**.

A espessura e a estrutura da epiderme variam com o local estudado, sendo mais espessa e complexa na palma das mãos, na planta dos pés e em algumas articulações. Nessas regiões, a espessura chega até a 1,5 mm e apresenta, vista da derme para a superfície, cinco camadas (Figura 18.1) – basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea – descritas a seguir.

A **camada basal** é constituída por células prismáticas ou cuboides, basófilas, que repousam sobre a membrana basal que separa a epiderme da derme. A camada basal, rica em células-tronco (*stem cells*) da epiderme, é também chamada de **germinativa**. Apresenta intensa atividade mitótica, sendo responsável, junto com a camada seguinte (camada espinhosa), pela constante renovação da epiderme. Calcula-se que a epiderme humana se renove a cada 15 a 30 dias, dependendo principalmente do local e da idade da pessoa. As células da camada basal contêm filamentos intermediários de queratina, que se tornam mais numerosos à medida que a célula avança para a superfície.

A **camada espinhosa** (Figuras 18.1, 18.3 e 18.4) é formada por células cuboides ou ligeiramente achatadas, de

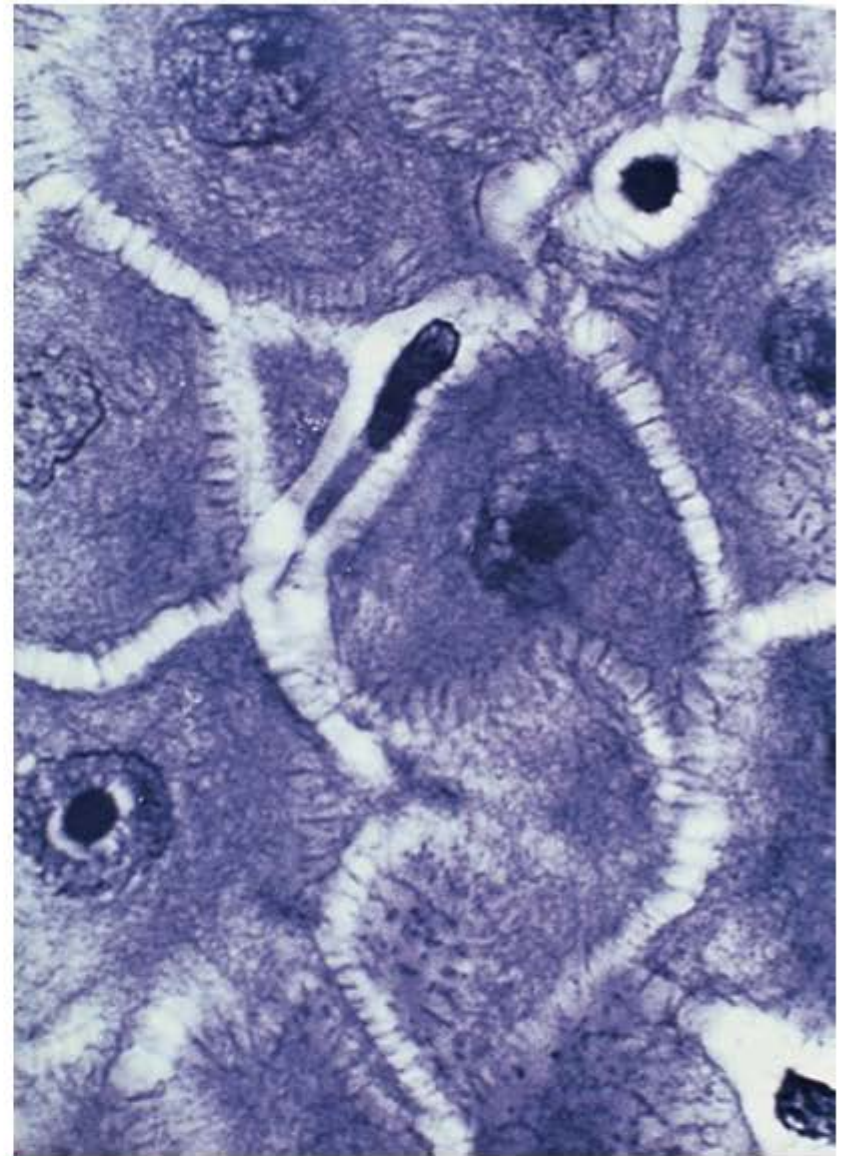



Figura 18.4 Grande aumento das células da camada espinhosa da epiderme. Este corte foi processado para demonstrar a queratina por imunocitoquímica, mostrando os feixes de filamentos de queratina no citoplasma e seus prolongamentos.

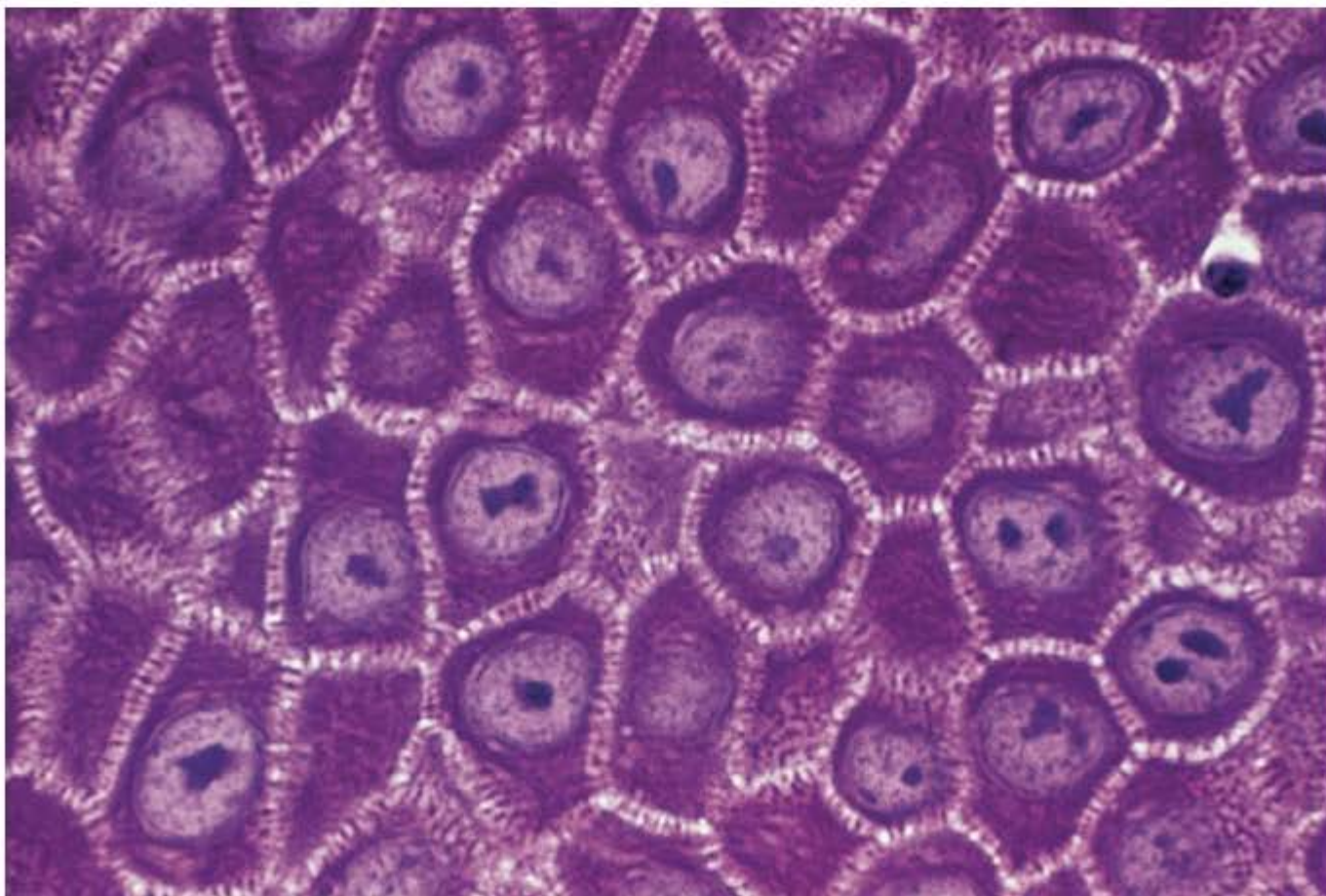



Figura 18.3 Camada espinhosa da pele espessa (planta do pé) que mostra os prolongamentos celulares em que se localizam desmossomos que unem fortemente as células dessa camada, para resistir à abrasão. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

núcleo central, citoplasma com curtas expansões que contêm feixes de filamentos de queratina (**tonofilamentos**). Essas expansões citoplasmáticas se aproximam e se mantêm unidas com as das células adjacentes por meio de desmossomos, o que confere a cada célula um aspecto espinhoso. Ao microscópio eletrônico verifica-se que os tonofilamentos terminam inserindo-se nos espessamentos citoplasmáticos (*attachment plates*) dos desmossomos (Figura 18.5). Os filamentos de queratina e os desmossomos têm importante papel na manutenção da coesão entre as células da epiderme e na resistência ao atrito. Na camada espinhosa também existem células-tronco dos queratinócitos, e as mitoses ocorrem na camada basal e, em menor número, na camada espinhosa.

Figura 18.5 Micrografia eletrônica da camada espinhosa de pele humana espessa. **A.** Célula da camada espinhosa, mostrando seu núcleo e o citoplasma com feixes de filamentos intermediários e grânulos de melanina. De cada lado da célula são bem visíveis as pequenas expansões citoplasmáticas que se tocam com as células adjacentes (*setas*). (14.000×.) **B.** Observam-se as pequenas expansões citoplasmáticas (indicadas pelas duas *setas* superiores) de duas células adjacentes, com os desmossomos e espaços intercelulares (indicadas pelas duas *setas* inferiores). (24.000×.) **C.** Observe vários desmossomos nos quais podem ser vistas claramente duas linhas negras, paralelas e grossas. Entre estas aparecem três linhas finas, também paralelas (mais visíveis no desmossomo indicado pela *seta*). Na porção superior, os feixes de filamentos intermediários inserindo-se nos desmossomos. (75.000×.) (Cortesia de C. Barros.)

A **camada granulosa** tem apenas 3 a 5 fileiras de células poligonais achatadas, núcleo central e citoplasma carregado de grânulos basófilos (Figura 18.1), chamados grânulos de **querato-hialina**, que não são envolvidos por membrana. Esses grânulos contêm uma proteína rica em histidina fosforilada e também proteínas contendo cistina. Os numerosos grupamentos fosfato dessa histidina são responsáveis pela basofilia da querato-hialina. Outra característica das células da camada granulosa, que somente pode ser visualizada ao microscópio eletrônico, são os **grânulos lamelares**, com 0,1 a 0,3 μm, que contêm discos lamelares formados por bicamadas lipídicas e são envoltos por membrana. Esses grânulos se fundem com a membrana plasmática e expulsam seu conteúdo para o espaço intercelular da camada granulosa, onde o material lipídico se deposita, contribuindo para a formação de uma barreira contra a penetração de substâncias e para tornar a pele impermeável à água, impedindo a desidratação do organismo. Durante a evolução, esse impermeabilizante epidérmico surgiu nos répteis, e esse foi um evento importante para tornar possível a vida fora da água.

A **camada lúcida**, mais evidente na pele espessa, é constituída por uma delgada camada de células achatadas, eosinófilas e translúcidas, cujos núcleos e organelas citoplasmáticas foram digeridos por enzimas dos lisossomos e desapareceram. O citoplasma apresenta numerosos filamentos de queratina, compactados e envolvidos por material elétron-denso. Ainda se podem ver desmossomos entre as células.

A **camada córnea** tem espessura muito variável e é constituída por células achatadas, mortas e sem núcleo (Figura 18.1). O citoplasma dessas células apresenta-se repleto de **queratina**. A queratina contém, pelo menos, seis polipeptídios diferentes, com peso molecular entre 40 e 70 kDa. A composição dos tonofilamentos se modifica à medida que os queratinócitos se diferenciam. As células da camada basal apresentam queratinas de baixo peso molecular, enquanto os queratinócitos mais diferenciados sintetizam queratinas de peso molecular maior. Na camada córnea os tonofilamentos se aglutinam junto com uma matriz

Histologia aplicada

Na psoríase, doença da pele que afeta a epiderme e a derme, ocorre aumento acentuado no número de mitoses nas camadas basal e espinhosa e diminuição na duração do ciclo mitótico dessas células. Em consequência, a epiderme se torna mais espessa e se renova com mais rapidez. As áreas acometidas apresentam acúmulos de placas esbranquiçadas de queratina descamada. Há um comprometimento dos capilares da derme e migração de neutrófilos, estabelecendo-se um processo inflamatório. Muitas vezes, existe uma zona avermelhada em torno das áreas esbranquiçadas, outras vezes predominam as áreas avermelhadas. Embora as lesões visíveis sejam localizadas na pele, a psoríase pode ter repercussões mais gerais. Por exemplo, cerca de 7% dos pacientes com psoríase apresentam artrite (inflamação das articulações). A causa da psoríase ainda é desconhecida.

formada pelos grânulos de querato-hialina. Nessa etapa da diferenciação, os queratinócitos estão transformados em placas sem vida e descamam continuamente.

A descrição da epiderme citada corresponde à epiderme na sua maior complexidade, que é encontrada na pele espessa. Na pele fina, a epiderme é mais simples, faltando frequentemente as camadas granulosa e lúcida e apresentando uma camada córnea muito reduzida (Figura 18.2).

Derme

É o tecido conjuntivo (Figuras 18.1 e 18.2) em que se apoia a epiderme e une a pele ao tecido subcutâneo ou hipoderme. A **derme** apresenta espessura variável de acordo com a região observada, alcançando um máximo de 3 mm na planta do pé. Sua superfície externa é irregular, observando-se saliências, as **papilas dérmicas**, que acompanham as reentrâncias correspondentes da epiderme

Figura 18.6 Desenho de um melanócito. Seus prolongamentos citoplasmáticos se insinuam entre as células da camada basal da epiderme. Esses prolongamentos estão cheios de grãos de melanina, que são transferidos para o citoplasma dos queratinócitos.

Para saber mais

Melanócitos

A cor da pele se deve a vários fatores. Os de maior importância são: seu conteúdo em melanina e caroteno, a quantidade de capilares na derme e a cor do sangue nesses capilares. A pigmentação da pele é regulada por fatores genéticos, ambientais e endócrinos que modulam a quantidade, o tipo e a distribuição de melaninas na pele, nos pelos e olhos.

A melanina é um pigmento de cor marrom-escura, produzido pelos melanócitos, que se encontram na junção da derme com a epiderme ou entre os queratinócitos da camada basal da epiderme (Figuras 18.5, 18.6 e 18.7). Os melanócitos são células que se originam das cristas neurais do embrião e invadem a pele entre a 12ª e a 14ª semana da vida intrauterina. Apresentam citoplasma globoso, de onde partem prolongamentos que penetram as reentrâncias das células das camadas basal e espinhosa e transferem os grânulos de melanina para as células dessas camadas (Figura 18.6). Os melanócitos não formam desmossomos com os queratinócitos, mas se prendem à membrana basal por meio de hemidesmossomos.

A melanina é sintetizada nos melanócitos com a participação da enzima tirosinase. Em razão da ação dessa enzima, o aminoácido tirosina é transformado primeiro em 3,4-di-hidroxifenilalanina (dopa). A tirosinase também age na dopa, produzindo dopa-quinona, que, após várias transformações, converte-se em melanina. A tirosinase é sintetizada nos polirribossomos, introduzida nas cisternas do retículo endoplasmático granuloso e acumulada em vesículas formadas no complexo de Golgi (Figura 18.8). É nessas vesículas (melanossomos) que se inicia a síntese da melanina. Inicialmente coexistem melanina e tirosinase nos melanossomos (Figura 18.8). Quando cessa a síntese de melanina, o melanossomo está repleto de melanina e perde sua atividade tirosinásica, recebendo, então, o nome de grânulo de melanina.

Uma vez formados, os grânulos de melanina migram pelos prolongamentos dos melanócitos e são injetados, por mecanismo pouco conhecido, no citoplasma dos queratinócitos, que funcionam como depósitos de melanina e contêm maior quantidade desse pigmento (Figura 18.7) do que os melanócitos. Os grânulos de melanina se fundem com os lisossomos dos queratinócitos, e, por isso, as células mais superficiais da epiderme não têm melanina. Nas células epiteliais os grânulos de melanina localizam-se em posição supranuclear (Figura 18.9). Nessa localização, oferecem proteção máxima ao DNA contra os efeitos prejudiciais da radiação solar.

O bronzeamento da pele por exposição à luz do sol ocorre inicialmente em razão do escurecimento da melanina preexistente e da aceleração da transferência de melanina para os queratinócitos. Em uma segunda etapa, a síntese da melanina é aumentada.

Histologia aplicada

A deficiência de cortisol, um hormônio produzido pela cortical da glândula adrenal, causa um aumento na síntese do hormônio adrenocorticotrófico da hipófise, que aumenta a pigmentação da pele, como acontece na doença de Addison, uma disfunção da glândula adrenal.

O albinismo resulta da incapacidade hereditária dos melanócitos de produzirem melanina. Geralmente o albinismo é causado pela ausência de atividade da tirosinase ou pela incapacidade das células de transportarem tirosina para o seu interior. Pela falta de melanina, a pele não tem proteção contra a radiação solar, e os tumores de pele (carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e melanomas malignos) são mais frequentes do que em não albinos.

A degeneração e o desaparecimento de melanócitos em determinadas áreas da pele causam uma despigmentação localizada, o vitiligo.

Nos adultos, um terço dos tumores se origina na pele, e muitos deles são derivados de células da camada basal da epiderme (carcinoma de células basais) ou de células da camada espinhosa (carcinomas espinocelulares). Ambos, principalmente os carcinomas de células basais, quando detectados muito cedo podem ser removidos com sucesso. Os tumores da pele são mais frequentes nas pessoas de pele muito clara e que se expõem a muita radiação solar. Os melanomas malignos são tumores muito invasivos que se originam dos melanócitos. As células desses tumores se dividem muito rapidamente, atravessam a membrana basal, entram na derme e rapidamente invadem os vasos sanguíneos e linfáticos, provocando metástases.

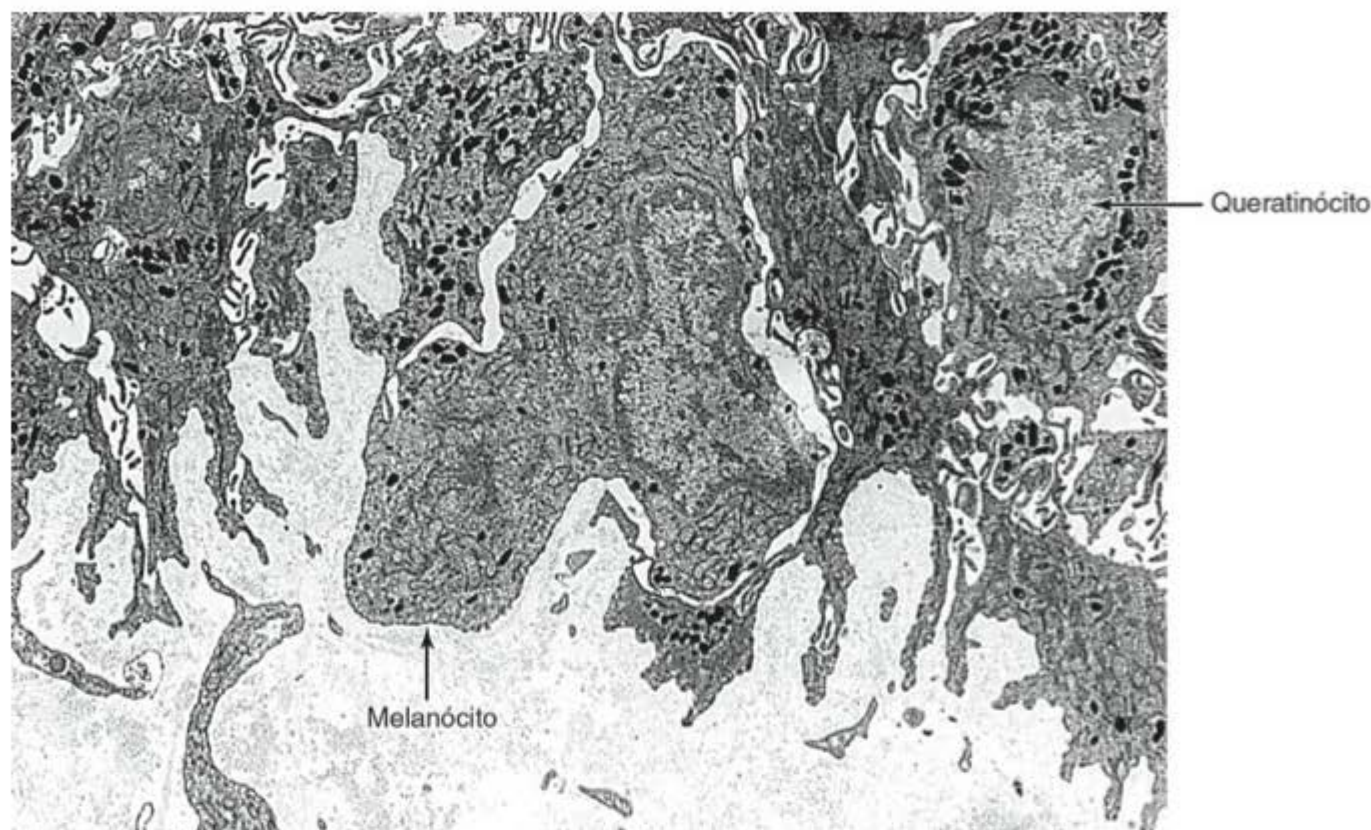



Figura 18.7 Micrografia eletrônica de melanócitos e queratinócitos. Note a maior quantidade de grânulos de melanina no queratinócito da *direita* do que no melanócito *próximo*. O material claro na parte *inferior* da micrografia é colágeno da derme. (1.800×.)

(Figura 18.1). As papilas aumentam a área de contato da derme com a epiderme, reforçando a união entre essas duas camadas. As papilas são mais frequentes nas zonas sujeitas a pressões e atritos.

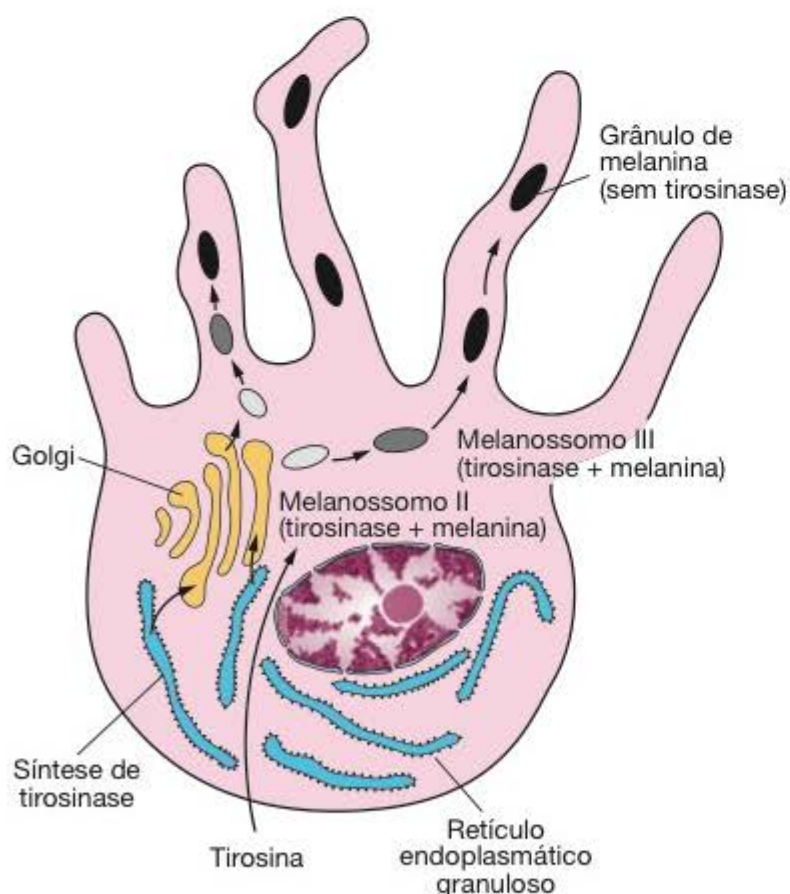



Figura 18.8 Desenho de melanócito que ilustra o processo de melanogênese. A tirosinase é sintetizada no retículo endoplasmático granuloso e daí passa ao complexo de Golgi, onde é acumulada em vesículas. Essas vesículas, uma vez livres no citoplasma e cheias de tirosinase, são os melanossomos I. É nelas que se inicia a síntese da melanina, graças à ação da tirosinase sobre a tirosina. As vesículas com tirosinase e melanina são os melanossomos II e III. A etapa seguinte do processo é o desaparecimento da tirosinase, constituindo-se os grânulos de melanina. Esses grânulos são transferidos para os queratinócitos por meio dos prolongamentos dos melanócitos.

Para saber mais

Células de Langerhans

As células de Langerhans, muito ramificadas, localizam-se em toda a epiderme entre os queratinócitos, porém são mais frequentes na camada espinhosa. Essas células se originam de células precursoras da medula óssea que são transportadas pelo sangue circulante. As células de Langerhans são capazes de captar antígenos, processá-los e apresentá-los aos linfócitos T, participando da estimulação dessas células. Em consequência, elas têm um papel importante nas reações imunitárias cutâneas (Capítulo 14).

Células de Merkel

Essas células existem em maior quantidade na pele espessa da palma das mãos e da planta dos pés, especialmente nas pontas dos dedos. Apresentam pequenos grânulos citoplasmáticos elétron-densos, de composição desconhecida. As células de Merkel se localizam na parte profunda da epiderme, apoiadas na membrana basal e presas aos queratinócitos por meio de desmossomos. Em contato com a base das células de Merkel existe uma estrutura em forma de disco, onde se inserem fibras nervosas aferentes (conduzem impulsos para o sistema nervoso central). As células de Merkel são mecanorreceptores (sensibilidade tátil), embora existam algumas evidências de que elas também participem do sistema neuroendócrino difuso.

A derme é constituída por duas camadas, de limites pouco distintos: a **papilar**, superficial, e a **reticular**, mais profunda.

A **camada papilar** é delgada, constituída por tecido conjuntivo frouxo que forma as papilas dérmicas. Nesta camada foram descritas fibrilas especiais de colágeno, que se inserem por um lado na membrana basal e pelo outro penetram profundamente a derme. Essas fibrilas contri-

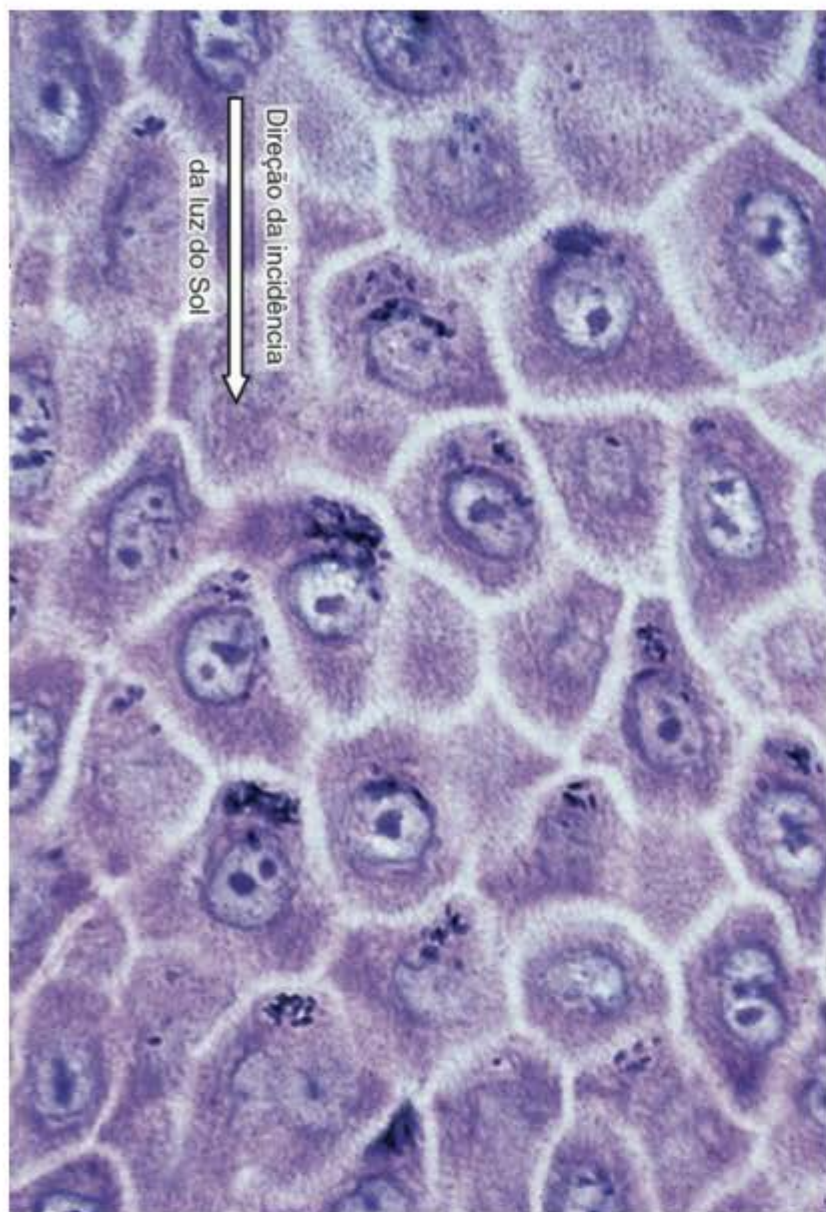



Figura 18.9 Corte da camada espinhosa que mostra os depósitos localizados de melanina cobrindo os núcleos celulares. A melanina protege o DNA da radiação ultravioleta do sol. A melanina se concentra principalmente sobre os núcleos das células que se dividem muito (o DNA das células que proliferam de modo mais ativo é particularmente sensível aos agentes agressores). (Médio aumento.)

Figura 18.10 Camada reticular da derme, constituída por tecido conjuntivo denso com feixes grossos de fibras de colágeno tipo I. (Coloração pelo picrosirius. Fotomicrografia com luz polarizada.)

buem para prender a derme à epiderme. Os pequenos vasos sanguíneos observados nessa camada são responsáveis pela nutrição e oxigenação da epiderme.

A **camada reticular** é mais espessa, constituída por tecido conjuntivo denso (Figura 18.10). Ambas as camadas contêm muitas fibras do sistema elástico (Figuras 18.11 e 18.12), responsáveis, em parte, pela elasticidade da pele. Além dos vasos sanguíneos e linfáticos, e dos nervos, também são encontradas na derme as seguintes estruturas, derivadas da epiderme: folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas.

▸ Hipoderme

É formada por tecido conjuntivo frouxo, que une de maneira pouco firme a derme aos órgãos subjacentes. É a camada responsável pelo deslizamento da pele sobre as estruturas nas quais se apoia. Dependendo da região e do grau de nutrição do organismo, a hipoderme pode ter uma camada variável de tecido adiposo que, quando desenvolvida, constitui o **panículo adiposo** (Capítulo 6). O panículo adiposo modela o corpo, é uma reserva de energia e proporciona proteção contra o frio (a gordura é bom isolante térmico).

Histologia aplicada

A maioria das evidências das ações dos estrógenos na pele é resultante de estudos realizados com mulheres na pós-menopausa. Os anos seguintes à menopausa representam um período de privação de estrógenos, resultando em efeitos deletérios em vários órgãos e sistemas, como os ossos, os sistemas geniturinário e neuroendócrino. Na pele, as consequências da baixa concentração de estrógenos incluem atrofia, perda de elasticidade, ressecamento e cicatrização deficiente. A terapia com reposição hormonal pode amenizar esses efeitos.

O processo de cicatrização cutânea (quando ocorre remoção acidental de um fragmento de pele) é inicialmente caracterizado por um infiltrado inflamatório seguido pela formação de um tecido de granulação. Esse tecido se constitui pela proliferação do conjuntivo. Visto a olho nu, tem cor rósea e mostra uma granulação formada pelas alças dos capilares sanguíneos que crescem, levando os nutrientes necessários. Subsequentemente há a reepitelização e finalmente a remodelação do tecido. Os estrógenos, outros hormônios e citocinas desempenham importante papel na cicatrização.

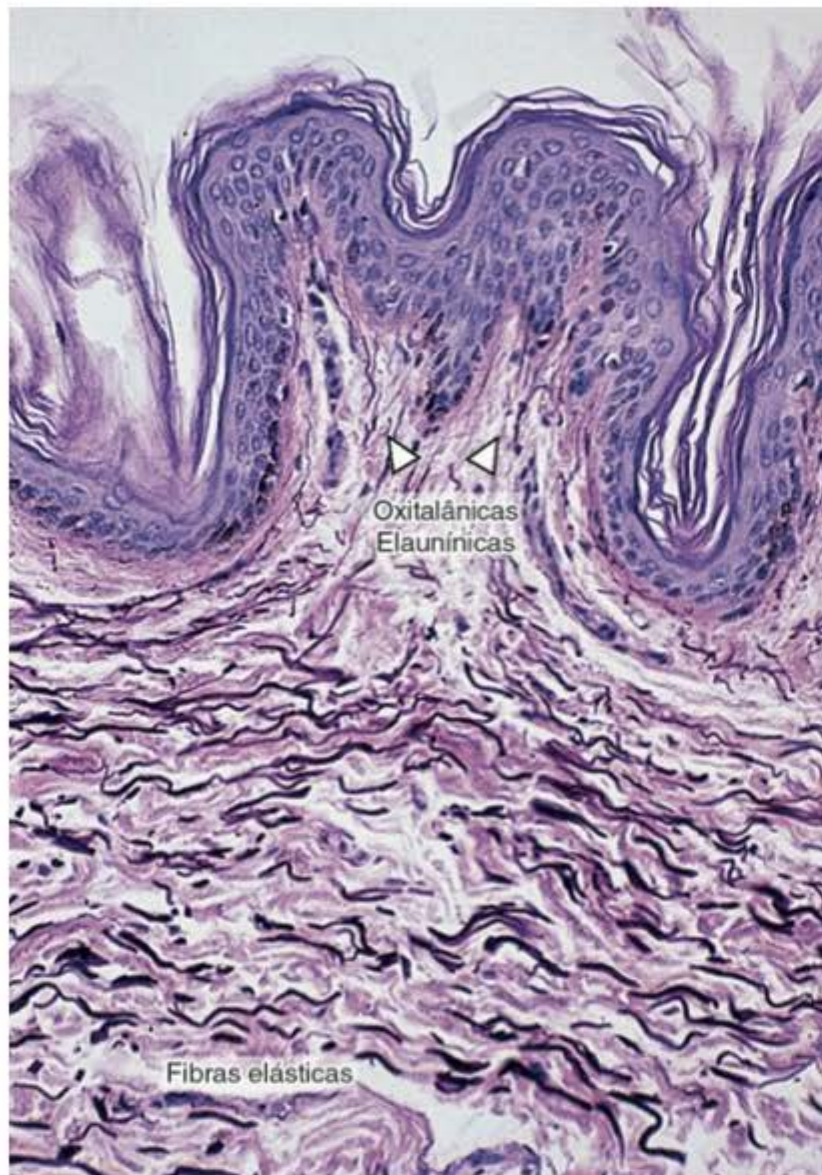



Figura 18.11 Fotomicrografia de pele abdominal (pele fina) corada para fibras do sistema elástico. Note que a espessura das fibras se reduz gradualmente à medida que se aproximam da epiderme. As mais grossas são as fibras elásticas, as de diâmetro intermediário são as elaunínicas e as mais finas, próximas à epiderme, são as fibras oxitalânicas, que se prendem à membrana basal localizada entre a derme e a epiderme. (Coloração de Weigert. Médio aumento.)

▸ Vasos e receptores sensoriais da pele

Os vasos **arteriais** que suprem a pele formam dois plexos: um que se situa no limite entre a derme e a hipoderme e o outro entre as camadas reticular e papilar. Deste último plexo partem finos ramos para as papilas dérmicas. Cada papila tem uma única alça vascular, com um ramo **arterial ascendente** e um **venoso descendente**.

Existem três **plexos venosos** na pele: dois nas posições descritas para as artérias e mais um na região média da derme. Encontram-se frequentemente, na pele, anastomoses arteriovenosas com *glomus* (Capítulo 11), que têm papel importante nos mecanismos de termorregulação.

O sistema de vasos linfáticos inicia-se nas papilas dérmicas como capilares em fundo cego, que convergem para um plexo entre as camadas papilar e reticular. Desse plexo partem ramos para outro plexo localizado no limite da derme com a hipoderme; portanto, na mesma localização dos vasos sanguíneos arteriais descritos anteriormente.

Uma das funções mais importantes da pele, graças à sua grande extensão e à sua abundante inervação sensorial, é receber estímulos do meio ambiente. A pele é o receptor sensorial mais extenso do organismo. Além das numerosas terminações nervosas livres localizadas na epiderme, folículos pilosos e glândulas, existem receptores encapsulados e não encapsulados na derme e na hipoderme, sendo mais frequentes nas papilas dérmicas. As terminações nervosas livres são sensíveis ao toque e à pressão (receptores táteis), bem como a variações de temperatura, dor, coceira e outras sensações. Os receptores encapsulados são os corpúsculos de **Ruffini**, **Vater-Pacini**, **Meissner** e **Krause** (Figura 18.13). Há evidências que mostram que os corpúsculos mencionados não são necessários para a sensibilidade cutânea. Muitas áreas da pele são desprovidas desses corpúsculos,

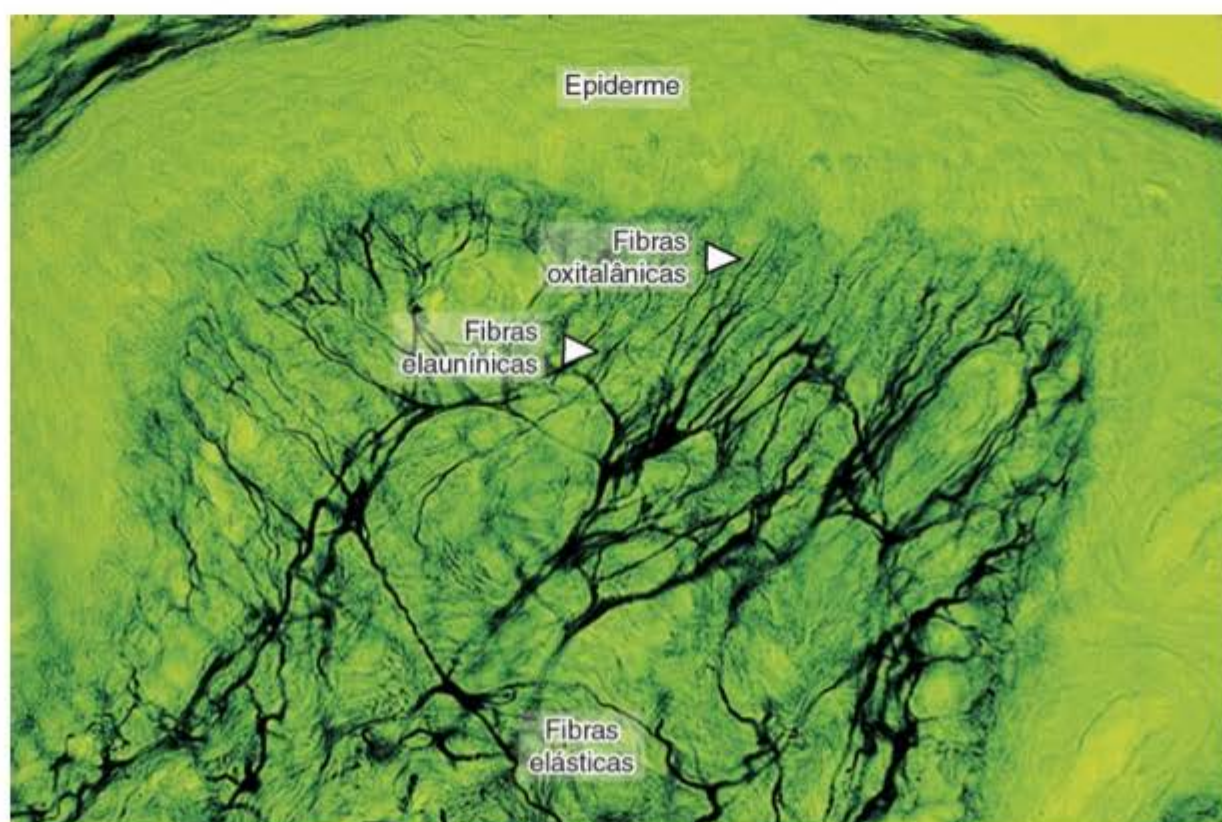



Figura 18.12 Pele em corte histológico grosso corado para mostrar as fibras do sistema elástico, fotografado através de um filtro amarelo, para aumentar o contraste. Neste corte grosso pode-se observar que as fibras constituem um sistema contínuo (o que não é visível no corte fino da Figura 18.11). (Coloração de Weigert. Médio aumento.)

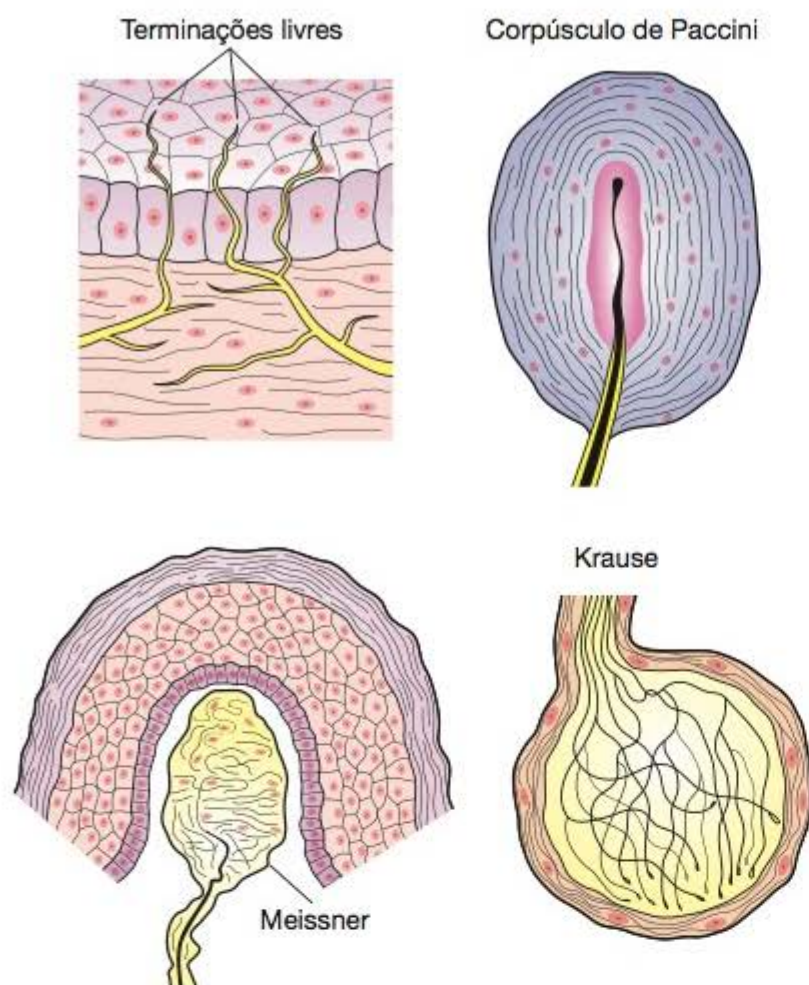



Figura 18.13 Diversos tipos de receptores sensoriais encontrados na pele. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham AV: *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

porém têm sensibilidade. No entanto, quando são encontrados, eles funcionam como mecanorreceptores. Os corpúsculos de Vater-Pacini e os de Ruffini são encontrados também no tecido conjuntivo de órgãos situados nas partes profundas do corpo, em que provavelmente são sensíveis aos movimentos dos órgãos e às pressões de uns órgãos sobre os outros.

▶ Pelos

Os **pelos** (Figura 18.14) são estruturas delgadas e queratinizadas, que se desenvolvem a partir de uma invaginação de epiderme. A cor, o tamanho e a disposição deles variam de acordo com a cor da pele e a região do corpo. São observados em praticamente toda a superfície corporal, com exceção de algumas regiões bem delimitadas. Os pelos são estruturas que crescem descontinuamente, intercalando fases de repouso com fases de crescimento. A duração das fases de repouso e crescimento é variável de uma região para outra. No couro cabeludo, por exemplo, a fase de crescimento é muito longa, durando vários anos, enquanto a fase de repouso é da ordem de 3 meses. As características dos pelos de determinadas regiões do corpo (face e região pubiana) são influenciadas por hormônios, principalmente os hormônios sexuais.

Cada pelo se origina de uma invaginação da epiderme, o **folículo piloso** (Figuras 18.14 e 18.15), que, no pelo em fase de crescimento, apresenta-se com uma dilatação terminal, o **bulbo piloso**, em cujo centro se observa uma **papila dérmica** (Figura 18.14). As células que recobrem a papila dérmica formam a **raiz do pelo**, de onde emerge o **eixo do pelo**. Na fase de crescimento, as células da raiz multiplicam-se e diferenciam-se em vários tipos celulares. Em certos tipos de pelos grossos as células centrais da raiz produzem células grandes, vacuolizadas e fracamente queratinizadas, que formam a **medula do pelo** (Figura 18.14). Ao redor da medula diferenciam-se células mais queratinizadas e dispostas compactamente, formando o **córtex do pelo**. Células mais periféricas formam a **cutícula do pelo**, constituída por células fortemente queratinizadas que se dispõem envolvendo o córtex como escamas. Finalmente, das células epiteliais mais periféricas de todas, originam-se duas **bainhas epiteliais** (uma interna e outra externa), que envolvem o eixo do pelo na sua porção inicial. A bainha externa se continua com o epitélio da epiderme, enquanto a interna desaparece na altura da região onde desembocam as glândulas sebáceas no folículo. Separando o folículo piloso do tecido conjuntivo que o envolve, encontra-se uma membrana basal muito desenvolvida que recebe o nome de **membrana vítrea** (Figura 18.14). O conjuntivo que envolve o folículo apresenta-se mais espesso, formando a **bainha conjuntiva do folículo piloso**. Dispostos obliquamente e inseridos de um lado nessa bainha e do outro na camada papilar da derme (Figura 18.15) encontram-se os **músculos eretores dos pelos**, cuja contração puxa o pelo para uma posição mais vertical, tornando-o eriçado.

A cor do pelo depende dos melanócitos localizados entre a papila e o epitélio da raiz do pelo (Figura 18.14), que fornecem melanina às células do córtex e da medula do pelo, por processo semelhante ao que ocorre na epiderme.

Embora o processo de queratinização na epiderme e no pelo pareçam semelhantes, eles diferem em alguns aspectos:

- enquanto a epiderme produz uma camada superficial de células mortas contendo queratina relativamente mole, com pouca adesividade e que se descama continuamente, no pelo acontece o oposto. Os pelos têm uma estrutura compacta constituída de queratina mais dura
- Na epiderme, o processo de diferenciação e queratinização é contínuo e tem lugar sobre toda a superfície. No pelo, ele é intermitente e localizado no bulbo piloso. A papila do pelo tem ação indutiva sobre o epitélio que o recobre, o que explica a ausência de pelos quando ocorre a destruição da papila
- Enquanto na epiderme as células se diferenciam de modo uniforme, resultando na camada córnea, as células epiteliais da raiz do pelo diferenciam-se em múltiplos tipos celulares, cada qual com sua ultraestrutura, histoquímica e funções características. A atividade mitótica das células dos folículos dos pelos é influenciada pelos hormônios androgênicos (hormônios masculinos).

▶ Unhas

As unhas são placas de células queratinizadas localizadas na superfície dorsal das falanges terminais dos dedos.

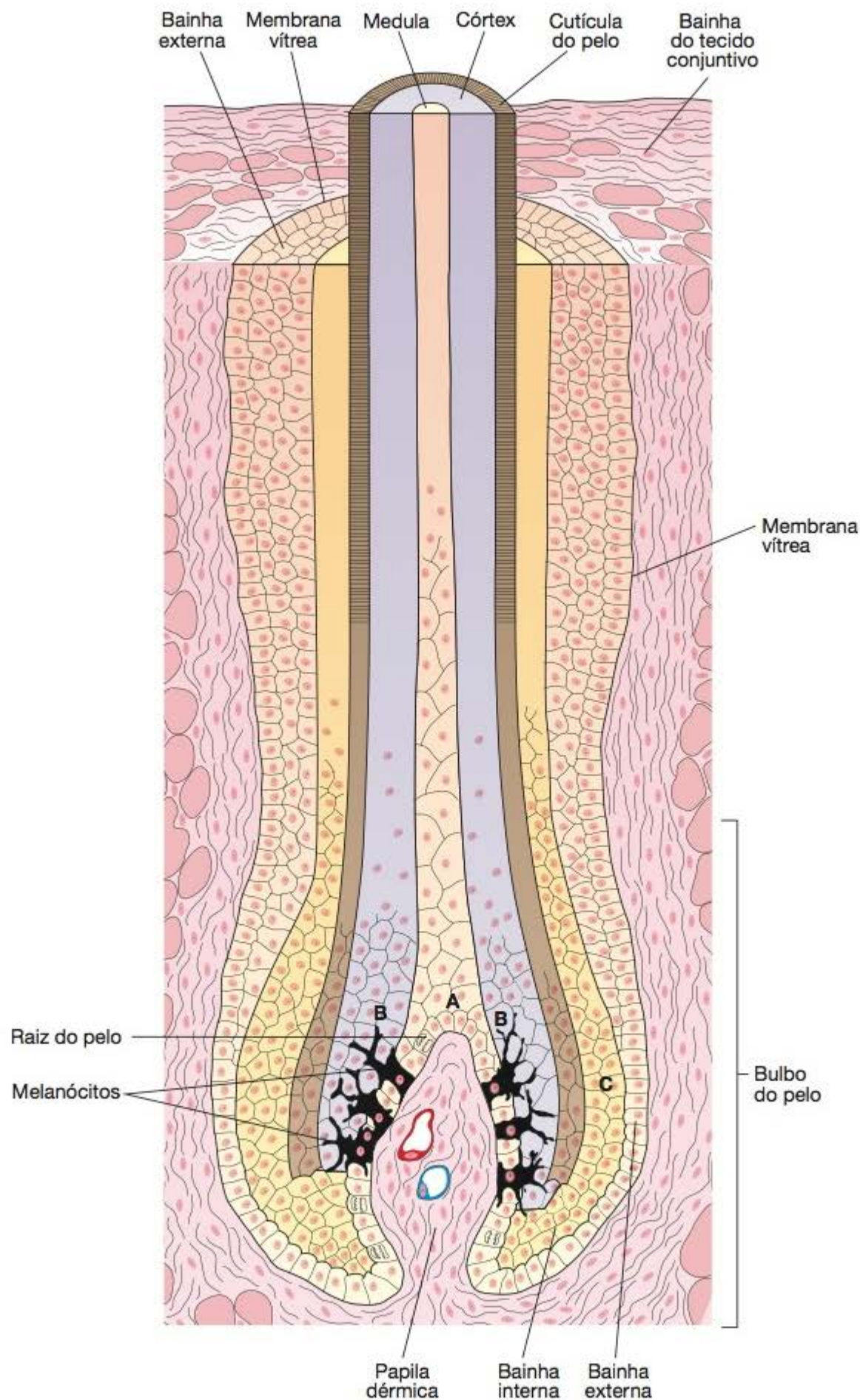



Figura 18.14 Desenho de um folículo piloso. O folículo piloso apresenta uma dilatação terminal, o bulbo piloso, contendo a papila dérmica. Recobrindo a papila dérmica estão as células que formam a raiz do pelo. As células centrais da raiz do pelo (**A**) produzem células grandes, vacuolizadas e fracamente queratinizadas, que formam a medula do pelo. Em seguida, lateralmente, aparecem células que dão origem ao córtex (**B**) do pelo. Células epiteliais mais periféricas dão origem às bainhas interna (**C**) e externa. A bainha externa continua-se com o epitélio da epiderme, e a bainha interna desaparece na altura da região onde desembocam as glândulas sebáceas no folículo (não desenhadas). Entre o folículo piloso e o conjuntivo que fica em volta situa-se a membrana vítrea.

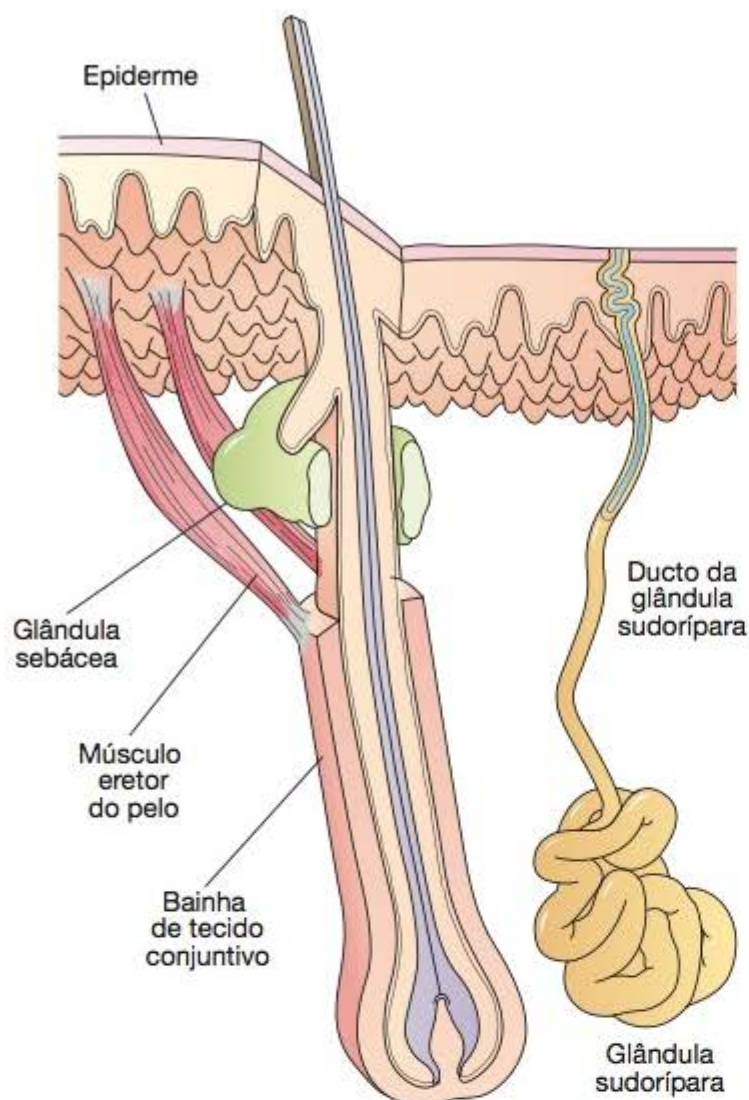



Figura 18.15 Desenho que mostra pele com folículo piloso, glândula sebácea, músculo eretor do pelo e uma glândula sudorípara, cujo ducto tem um trajeto helicoidal ao atravessar a epiderme. O curto ducto da glândula sebácea abre-se no folículo piloso, na região entre a inserção do músculo eretor e a epiderme. O músculo eretor do pelo se insere, de um lado, na camada papilar da derme, e do outro, na bainha de conjuntivo do folículo piloso; é um músculo liso e, portanto, involuntário. Sua contração eriça o pelo.

Figura 18.16 Fotomicrografia de glândula sebácea. Esta é uma glândula holócrina. O material secretado é expulso com restos celulares. Células-tronco (*setas*), localizadas próximas à membrana basal, multiplicam-se continuamente por mitose para substituir as células perdidas no processo de secreção. Observe que a glândula é constituída por vários ácinos. (Coloração pelo picrosirius-hematoxilina. Médio aumento.)

A porção proximal da unha é chamada de **raiz da unha**. O epitélio da dobra de pele que cobre a raiz da unha consiste nas camadas usuais da epiderme. A camada córnea desse epitélio forma a **cutícula da unha**. É na raiz da unha que se observa a sua formação, graças a um processo de proliferação e diferenciação das células epiteliais aí colocadas, que gradualmente se queratinizam, formando uma placa córnea. A unha é constituída essencialmente por escamas córneas compactas, fortemente aderidas umas às outras. Elas crescem deslizando sobre o leito ungueal, que tem estrutura típica de pele e não participa na firmação da unha. A transparência da unha e a pequena espessura do epitélio do leito ungueal possibilitam observar a cor do sangue dos vasos da derme, constituindo uma maneira de se avaliar a oxigenação do sangue.

▶ Glândulas da pele

▪ Glândulas sebáceas

As **glândulas sebáceas** situam-se na derme e os seus ductos, revestidos por epitélio estratificado, geralmente desembocam nos folículos pilosos (Figura 18.15). Em algumas regiões (lábio, mamilos, glande e pequenos lábios da vagina), porém, os ductos abrem-se diretamente na superfície da pele. A pele da palma das mãos e a da planta dos pés não têm glândulas sebáceas. As glândulas sebáceas são acinosas (Capítulo 4), e geralmente vários ácinos desembocam em um ducto curto. Os ácinos apresentam-se formados por uma camada externa de células epiteliais achatadas que repousam sobre uma membrana basal. Essas células proliferam e diferenciam-se em células arredondadas (Figura 18.16), que acumulam no citoplasma o produto de secreção, de natureza lipídica. Os núcleos tornam-se gradualmente condensados e desaparecem. As células mais centrais do ácino morrem e se rompem, formando a secreção sebácea. A atividade secretora dessas glândulas é muito pequena até a puberdade, quando é estimulada pelos hormônios sexuais. As glândulas sebáceas são um exemplo de glândula holócrina, pois a formação da secreção resulta na morte das células. A secreção sebácea é uma mistura complexa de lipídios que contém triglicerídios, ácidos graxos livres, colesterol e ésteres de colesterol.

Histologia aplicada

A secreção sebácea é contínua e muito aumentada na puberdade em consequência da produção acelerada de hormônios sexuais. Qualquer distúrbio no fluxo da secreção sebácea para a superfície da epiderme pode provocar uma inflamação crônica nos ductos obstruídos, denominada acne. Embora possa ocorrer em qualquer idade, exceto na infância, a acne é muito mais frequente na puberdade.

Glândulas sudoríparas

As **glândulas sudoríparas merócrinas** (Figura 18.17) são muito numerosas e encontradas em toda a pele, excetuando-se certas regiões, como a glande. Essas glândulas são tubulosas simples enoveladas, cujos ductos se abrem na superfície da pele (Figura 18.15). Os ductos não se ramificam e têm menor diâmetro do que a porção secretora, que se encontra na derme. As células secretoras são piramidais e entre elas e a membrana basal estão localizadas as células mioepiteliais (Figura 18.17), que ajudam a expulsar o produto de secreção. Nessas glândulas existem dois tipos de células secretoras, as **células escuras** e as **células claras**. As escuras são adjacentes ao lúmen e as claras localizam-se entre as células escuras e as mioepiteliais. O ápice das células escuras apresenta muitos grânulos de secreção que contêm glicoproteínas, e o citoplasma é rico em retículo endoplasmático granuloso. As **células claras** não contêm grânulos de secreção e são pobres em retículo endoplasmático granuloso, mas contêm muitas mitocôndrias. Entre elas existem delgados espaços intercelulares (canalículos). As células claras apresentam muitas dobras da membrana plasmática, uma característica das células que participam do transporte transepitelial de fluido e sais (Capítulo 4). Essas características estruturais sugerem que a função das células claras seja produzir a parte aquosa do suor.

Figura 18.17 Corte de glândula sudorípara merócrina (glândula simples enovelada). Os ductos excretores são de epitélio estratificado cúbico. As células mioepiteliais, cuja contração auxilia a expulsão do suor, circundam as porções secretoras. (Coloração: hematoxilina-eosina. Médio aumento.)

O **ducto da glândula** abre-se na superfície da pele e segue um curso em hélice ao atravessar a epiderme. Apresenta-se constituído por epitélio cúbico estratificado (duas camadas de células) que repousa sobre a membrana basal (Figura 18.17). As células da camada mais externa do revestimento dos ductos, em contato com a membrana basal, apresentam invaginações da membrana plasmática e citoplasma rico em mitocôndrias, que são aspectos característicos de células que transportam íons e água.

O suor secretado por essas glândulas é uma solução extremamente diluída, que contém pouquíssima proteína, além de sódio, potássio, cloreto, ureia, amônia e ácido úrico. O seu teor de Na^+ (85 mEq/ℓ) é muito menor do que o do sangue (144 mEq/ℓ). Os ductos excretores absorvem Na^+, que é devolvido ao sangue, evitando a perda excessiva desse íon. O fluido encontrado no lúmen das glândulas sudoríparas é essencialmente um ultrafiltrado do plasma sanguíneo, derivado dos abundantes capilares localizados em volta das porções secretoras. Ao alcançar a superfície da pele, o suor se evapora, fazendo baixar a temperatura corporal. Os catabólitos encontrados no suor mostram que as glândulas sudoríparas participam da excreção de substâncias inúteis para o organismo.

Além das glândulas sudoríparas merócrinas, descritas anteriormente, existem nas axilas, nas regiões perianal e pubiana, bem como na aréola mamária glândulas de maior tamanho (3 a 5 mm) com partes secretoras muito dilatadas, as **glândulas sudoríparas apócrinas**, localizadas na derme e na hipoderme. Há fortes indicações de que essas glândulas secretam pelo processo merócrino, porém o nome de glândulas sudoríparas apócrinas tornou-se consagrado pelo uso.

Os ductos das glândulas apócrinas desembocam em um folículo piloso e o lúmen de suas partes secretoras é dilatado. A secreção dessas glândulas é ligeiramente viscosa e inodora, mas adquire um odor desagradável e característico, pela ação das bactérias da pele. Na mulher, as glândulas apócrinas axilares passam por alterações durante o ciclo menstrual. As glândulas apócrinas são inervadas por fibras adrenérgicas, enquanto as merócrinas o são por fibras colinérgicas. As glândulas de Moll da margem das pálpebras e as de cerume do ouvido são glândulas sudoríparas modificadas.

▸ Bibliografia

Edelson RL, Fink JM: The immunologic function of the skin. *Sci Am* (June) **252**:46, 1985.

Costin GE, Hearing VJ: Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J* **21**:976, 2007.

Goldsmith LA (editor): *Biochemistry and Physiology of the Skin*. Vols 1 and 2. Oxford Univ Press, 1983.

Green H *et al.*: Differentiated structural components of the keratinocytes. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* **46** (Pt 1) 293, 1982.

Hall G, Phillips TJ: Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* **53**:555, 2005.

Hentula M *et al.*: Expression profiles of cell-cell and cell-matrix junction proteins in developing human epidermis. *Arch Dermatol Res* **293**:259, 2001.

Lin JY, Fisher DE: Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* **445** (22): 843, 2007.

Lowes MA: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* **445** (22): 866, 2007.

Lumpkin EA, Caterina MJ: Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature* **445** (22):858, 2007.

Mier PD, Cotton DWK: *Molecular Biology of Skin*. Blackwell, 1976.

Millington PF, Wilkinson R: *Skin*. Cambridge Univ Press, 1983.

Montagna W: *The Structure and Function of Skin*, 3rd ed. Academic Press, 1974.

Munger BLK: The cytology of apocrine sweat glands. 2. Human. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* **68**:837, 1965.

Rowden G: Immuno-electron microscopic studies of surface receptors and antigens of human Langerhans cells. *Br J Dermatol* **97**:593, 1977.

Shelley WB, Lennart J: The Langerhans cell: Its origin, nature and function. *Acta Derm Venerol* (Stockh) **79**:7, 1978.

Solano F *et al.*: Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects. *Pigment Cell Res* **19**: 550, 2006.

Strauss JS, Fochi PE, Downing DT: The sebaceous glands: Twenty-five years of progress. *J Invest Dermatol* **67**:90, 1976.

Verdier-Sévrain S *et al.*: Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol* **15**: 83, 2006.

Winkelmann RK: The Merkel cell system and a comparison between it and the neurosecretory or APUD cell system. *J Invest Dermatol* **69**:41, 1977.

19 Aparelho Urinário

▸ Introdução

O aparelho urinário é formado pelos dois rins, dois ureteres, a bexiga e a uretra. A urina é produzida nos rins, passa pelos ureteres até a bexiga e é lançada ao exterior pela uretra. Esse aparelho contribui para a manutenção da homeostase, produzindo a urina, por meio da qual são eliminados diversos resíduos do metabolismo e água, eletrólitos e não eletrólitos em excesso no meio interno. Essas funções se realizam nos **túbulos uriníferos** por meio de um processo complexo que envolve **filtração**, **absorção ativa**, **absorção passiva** e **secreção**. Além da função reguladora da composição do meio interno, os rins secretam hormônios, como a **renina**, que participa da regulação da pressão sanguínea, e a **eritropoetina**, uma glicoproteína formada por 165 aminoácidos e massa de 30 kDa, que estimula a produção de eritrócitos (hemácias). Os rins também participam, junto com outros órgãos (fígado, pele), da ativação da vitamina D_3, um pró-hormônio esteroide, no hormônio ativo. Os dois rins formam, por minuto, cerca de 125 mℓ de filtrado, dos quais 124 mℓ são absorvidos nos túbulos renais e apenas 1 mℓ será lançado nos cálices como urina. A cada 24 h formam-se cerca de 1.500 mℓ de urina.

▸ Rim

O **rim** tem formato de grão de feijão, apresentando uma borda convexa e outra côncava, na qual se situa o **hilo**, onde entram e saem vasos sanguíneos, entram nervos e saem os ureteres (Figura 19.1). O hilo contém também tecido adiposo e os dois ou três **cálices**, que se reúnem para formar a **pélvis renal**, parte superior, dilatada, do ureter. O rim é constituído pela **cápsula**, de tecido conjuntivo denso, a **zona cortical** e a **zona medular** (Figuras 19.1, 19.2 e 19.11).

A zona medular é formada por 10 a 18 **pirâmides medulares** (de Malpighi), cujos vértices provocam saliência nos cálices renais. Essas saliências são as **papilas**, sendo cada uma delas perfurada por 10 a 25 orifícios (**área crivosa**). Da base de cada pirâmide partem os **raios medulares** (Figuras 19.1 e 19.23), que penetram a cortical.

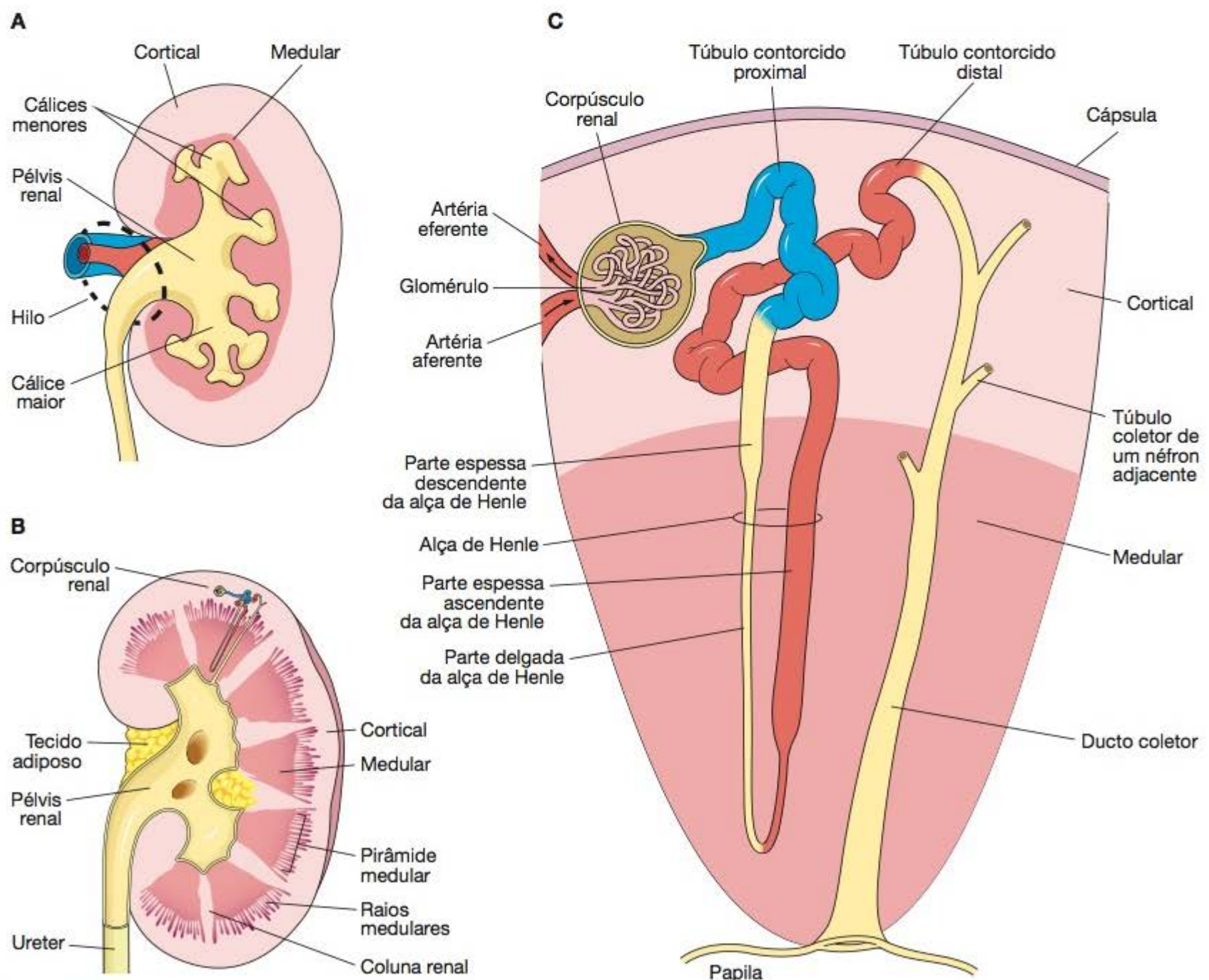



Figura 19.1 Em **A**, observa-se corte esquemático do rim, representando a topografia geral do órgão. Os esquemas **B** e **C** mostram com detalhes a localização cortical e medular dos componentes de túbulo urinífero que constitui um néfron justamedular e túbulo e ducto coletores.

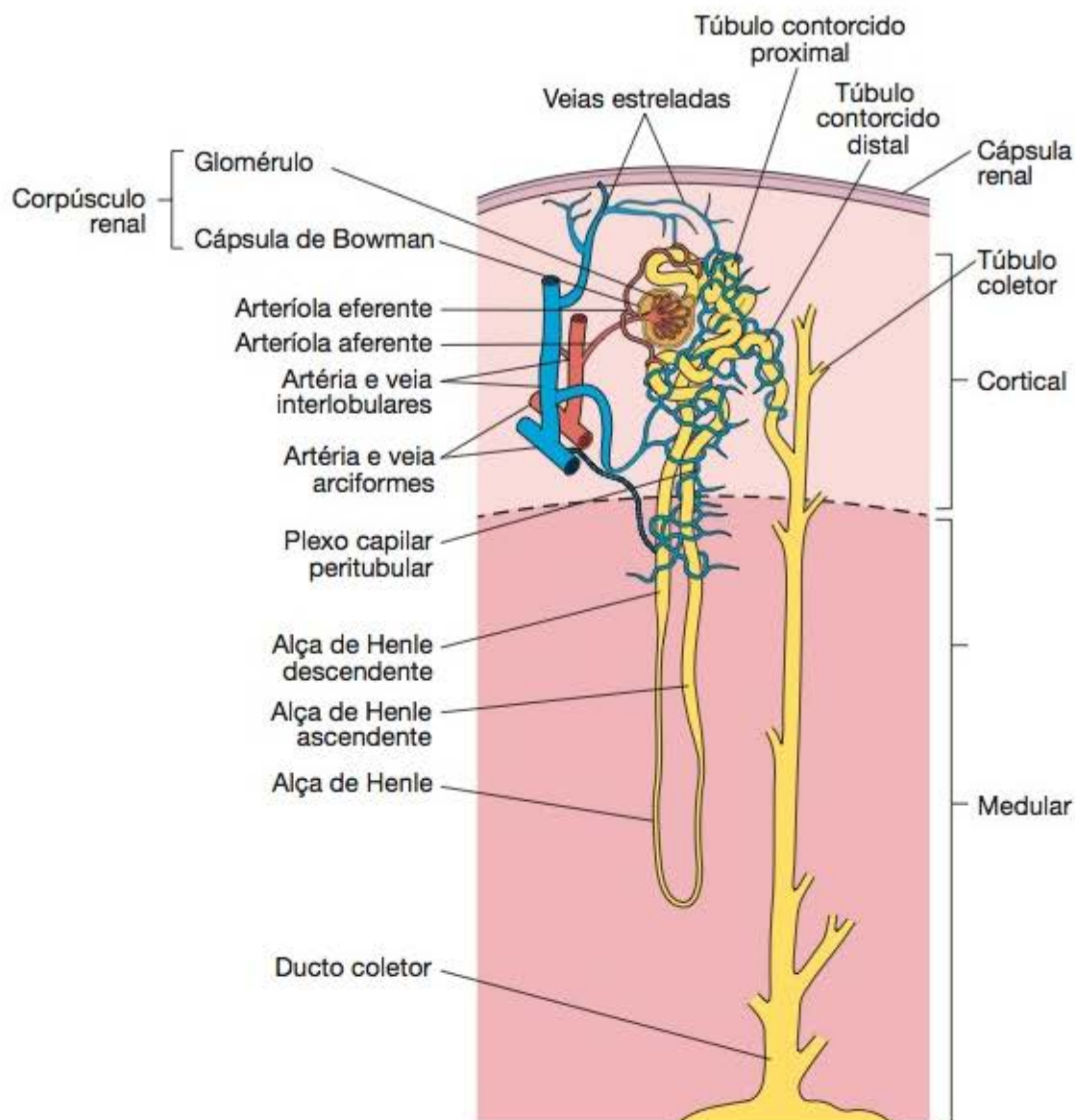



Figura 19.2 Representação esquemática de túbulo urinífero que constitui néfron da zona cortical externa, túbulo e ductos coletores medulares. A representação também mostra a sua vascularização sanguínea.

Cada **lobo** renal é formado por uma pirâmide e pelo tecido cortical que recobre sua base e seus lados. Um **lóbulo** é constituído por um raio medular e pelo tecido cortical que fica ao seu redor (Figura 19.23), delimitado pelas artérias interlobulares.

Cada **túbulo urinífero** do rim é composto por duas porções funcionais e embriologicamente distintas, o **néfron** e o **túbulo coletor**. Em cada rim há cerca de 600 a 800 mil **néfrons**. O néfron é formado por uma parte dilatada, o **corpúsculo renal** ou **de Malpighi**, pelo **túbulo contorcido proximal**, pelas **partes delgada** e **espessa da alça de Henle** e pelo **túbulo contorcido distal**. O túbulo coletor conecta o túbulo contorcido distal aos segmentos corticais ou medulares dos **ductos coletores** (Figuras 19.1 e 19.2). Cada túbulo urinífero é envolvido por uma lâmina basal, que se continua com o escasso conjuntivo do rim.

Corpúsculos renais e a filtração do sangue

O **corpúsculo renal** tem cerca de 200 μm de diâmetro e é formado por um tufo de capilares, o **glomérulo**, que é envolvido pela **cápsula de Bowman**. A cápsula contém dois folhetos, um interno, ou visceral, junto aos capilares glomerulares, e outro externo, ou parietal, que forma os limites do corpúsculo renal (Figuras 19.1 a 19.4). Entre os dois folhetos da cápsula de Bowman existe o **espaço capsular**, que recebe o líquido filtrado através da parede dos capilares e do folheto visceral da cápsula.

Cada corpúsculo renal tem um **polo vascular** pelo qual penetra a arteríola aferente e sai a arteríola eferente, e um **polo urinário**, no qual tem início o túbulo contorcido proximal (Figura 19.3).

Ao penetrar o corpúsculo renal, a arteríola aferente divide-se em vários capilares, que constituem alças. Além disso, há conexões diretas entre o vaso aferente e o eferente, pelas quais o sangue pode circular, mesmo sem passar pelas alças do glomérulo.

Nos capilares glomerulares circula sangue arterial, cuja pressão hidrostática é regulada principalmente pela arteríola eferente, que tem maior quantidade de músculo liso do que a aferente.

O **folheto externo** ou **parietal** da cápsula de Bowman é constituído por um epitélio simples pavimentoso, que se apoia na lâmina basal e em uma fina camada de fibras reticulares. O conjunto constitui uma membrana basal bem visível no microscópio de luz.

Enquanto o folheto externo mantém sua morfologia epitelial, as células do **folheto interno** ou **visceral** modificam-se durante o desenvolvimento embrionário, adquirindo características próprias. Essas células são chamadas

Túbulo distal
Mácula densa do túbulo distal
Arteríola aferente
Arteríola eferente
Células justaglomerulares
Polo vascular
Folheto parietal da cápsula de Bowman
Folheto visceral da cápsula de Bowman (podócitos)
Folheto parietal da cápsula de Bowman
Espaço capsular
Polo urinário
Orla em escova (microvilos)
Túbulo contorcido proximal
A
B

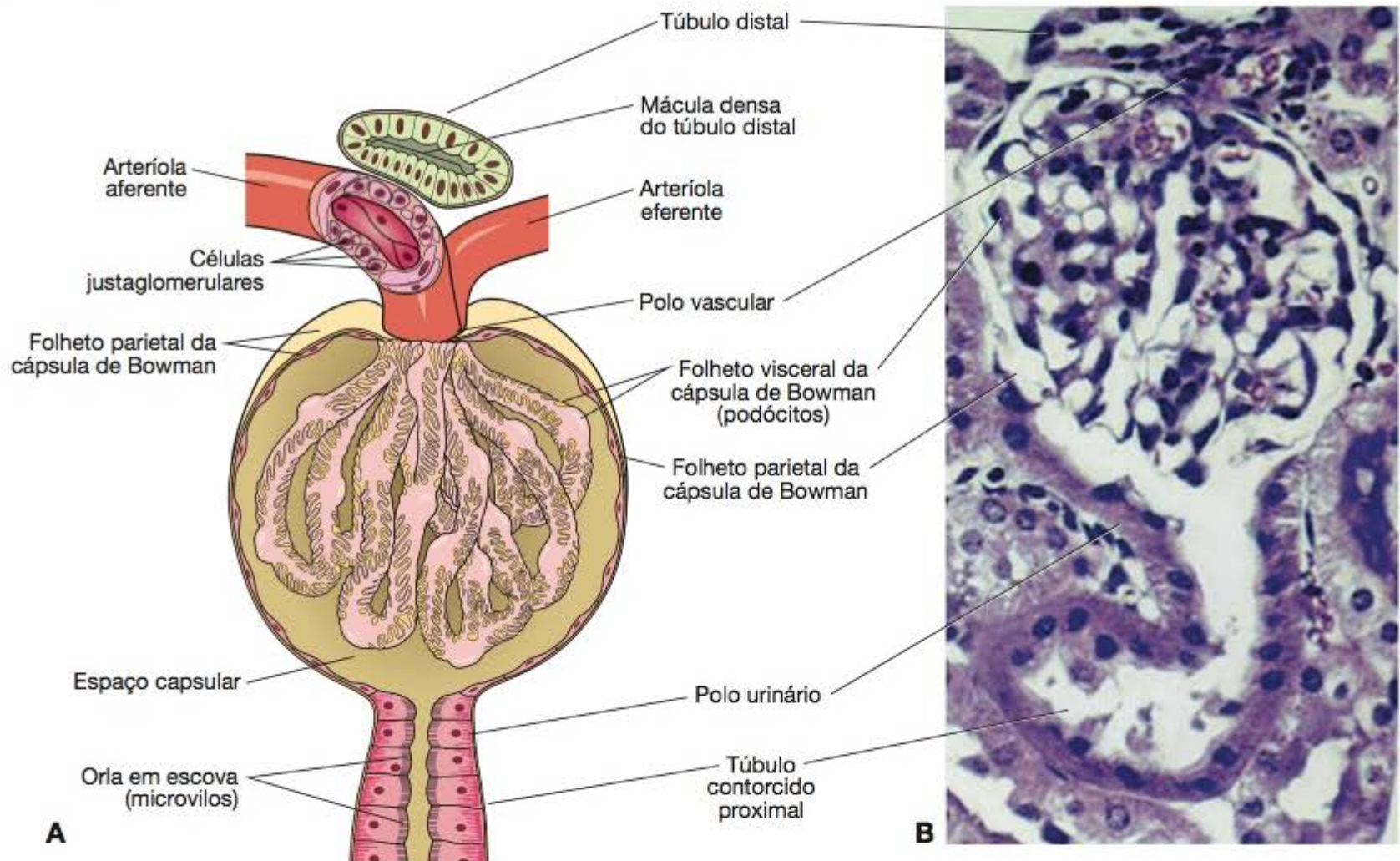



Figura 19.3 Representação esquemática (**A**) e fotomicrografia (**B**) de corpúsculo renal (de Malpighi). Nota-se, tanto em **A** quanto em **B**, o túbulo distal junto ao polo vascular, o glomérulo e o polo urinário do corpúsculo, onde tem início o túbulo contorcido proximal. Em **A** observam-se detalhes das arteríolas, aferente e eferente; da mácula densa e células justaglomerulares; dos podócitos e das características de células do folheto parietal da cápsula de Bowman. Em **B,** fotomicrografia obtida de preparado corado pela hematoxilina-eosina. (Médio aumento.)

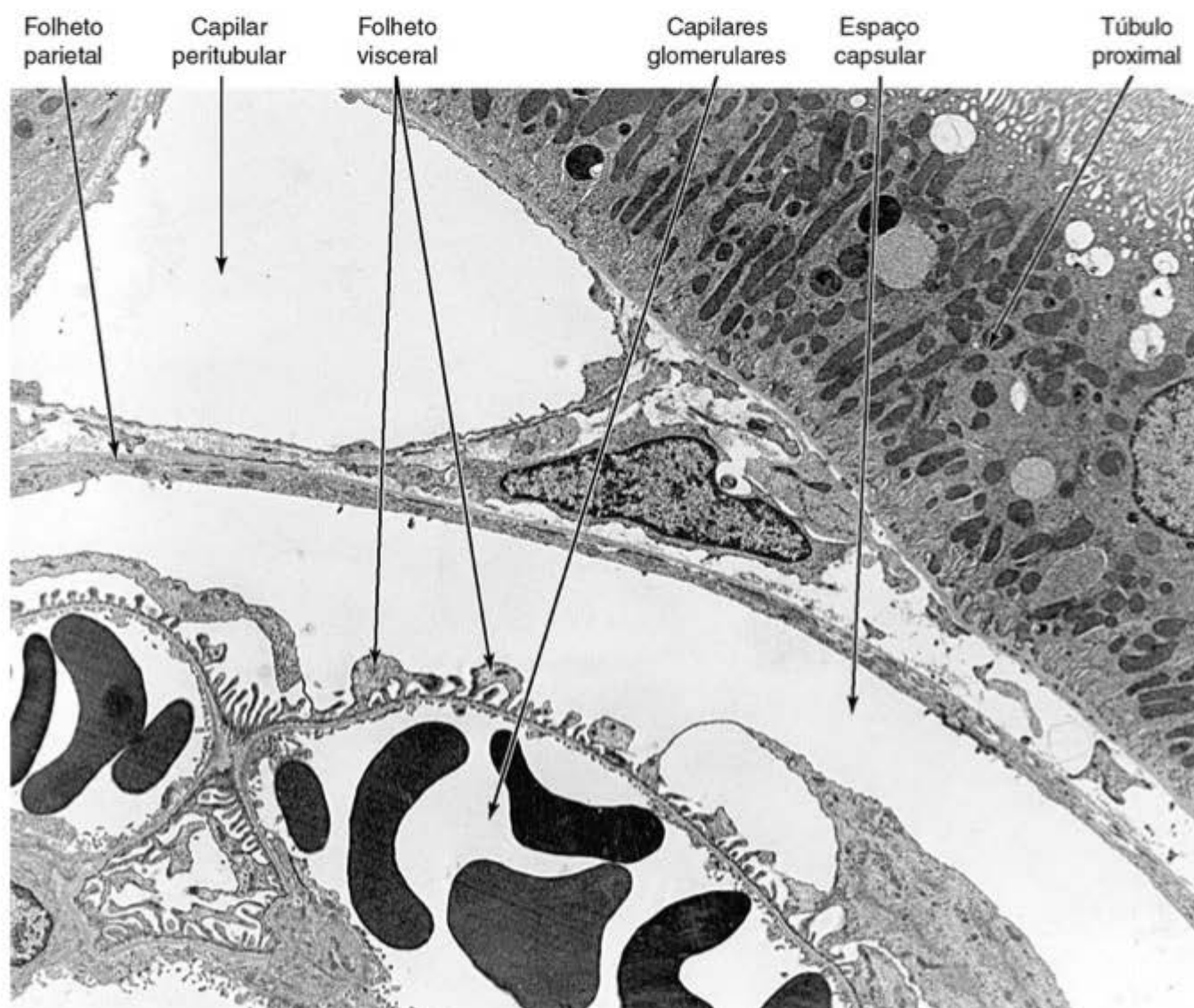



Figura 19.4 Micrografia eletrônica de transmissão que mostra partes de corpúsculo renal, incluindo capilares glomerulares que contêm hemácias, os folhetos visceral e parietal da cápsula de Bowman, bem como o espaço capsular e também de um capilar peritubular (do interstício) e um túbulo proximal. (2.850×. Cortesia de S.L. Wissig.)

de **podócitos** e formadas pelo corpo celular, de onde partem diversos **prolongamentos primários** que dão origem aos **prolongamentos secundários** (Figuras 19.3, 19.5, 19.6 e 19.7). Os podócitos contêm actina, apresentam mobilidade e localizam-se sobre uma membrana basal. Seus prolongamentos envolvem completamente o capilar, e o contato com a membrana basal é feito pelos prolongamentos secundários. Os podócitos se prendem à membrana basal por meio das proteínas denominadas integrinas (Capítulo 5).

Entre os prolongamentos secundários dos podócitos existem espaços denominados **fendas de filtração** (Figuras 19.5 a 19.8), fechados por uma membrana com cerca de 6 nm de espessura constituída pela proteína **nefrina** que se liga transmembrana com os filamentos citoplasmáticos de actina dos podócitos.

Os capilares glomerulares são do tipo fenestrado, sem diafragmas nos poros das células endoteliais. Há uma membrana basal (Figuras 19.5, 19.8, 19.10 e 19.21) entre as células endoteliais e os podócitos. Essa espessa membrana basal (fusão das membranas basais do endotélio e dos podócitos) é a barreira de filtração glomerular. A membrana basal glomerular humana normal varia de 215 a 430 nm de espessura e é constituída por três camadas (Figura 19.8): a **lâmina rara interna**, que aparece clara nas micrografias eletrônicas, situada próximo às células endoteliais; a **lâmina densa**, mais elétron-densa; e a **lâmina rara externa**, também clara, localizada mais externamente ao lúmen do capilar e, portanto, em contato com os podócitos. As lâminas raras contêm fibronectina que estabelece ligações com as células. A lâmina densa é um feltro de colágeno tipo IV e laminina, em uma matriz que contém proteoglicanos eletricamente negativos (aniônicos). As moléculas com carga elétrica negativa retêm moléculas carregadas positivamente, e o colágeno IV com a laminina, encontrados na lâmina densa, constituem um filtro de macromoléculas, que atua como uma barreira física. Partículas com mais de 10 nm de diâmetro dificilmente atravessam essa membrana basal, o mesmo acontecendo com proteínas de massa molecular maior do que a da albumina (69 kDa). Somando-se o fluxo sanguíneo nos dois rins (1 ℓ de sangue por minuto), verifica-se que a cada 4 a 5 min passa por eles a totalidade do sangue circulante no corpo. Os glomérulos são formados por capilares arteriais, cuja pressão hidrostática é muito elevada em relação aos outros capilares. Essa pressão é da ordem de 45 mmHg. O filtrado glomerular forma-se pela pressão hidrostática do sangue, à qual, no entanto, se opõem a pressão osmótica

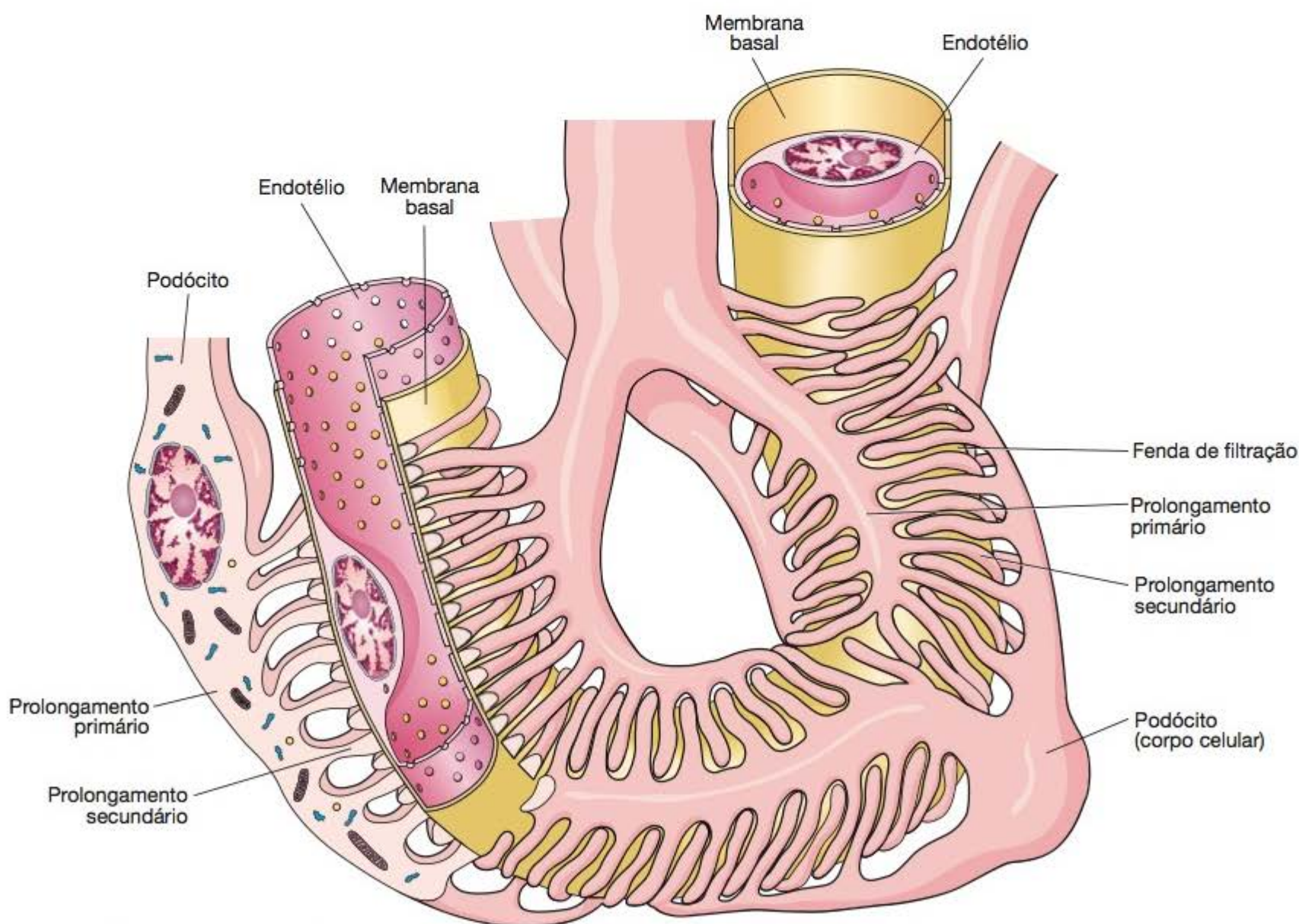



Figura 19.5 Esquema da ultraestrutura do capilar glomerular e do folheto visceral da cápsula de Bowman. Este folheto é constituído pelos podócitos. O endotélio do capilar é fenestrado e está apoiado em uma membrana basal. *À esquerda*, aparece um corte em um podócito, vendo-se a ultraestrutura desta célula. Aparecem ainda dois podócitos não cortados, observando-se que seus núcleos provocam saliência no corpo celular. Os podócitos contêm prolongamentos primários, de onde partem os prolongamentos secundários que se irão apoiar na membrana basal, deixando uma fenda de filtração entre eles. (Adaptada e reproduzida segundo Gordon. Reproduzida, com autorização, de Ham AW: *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

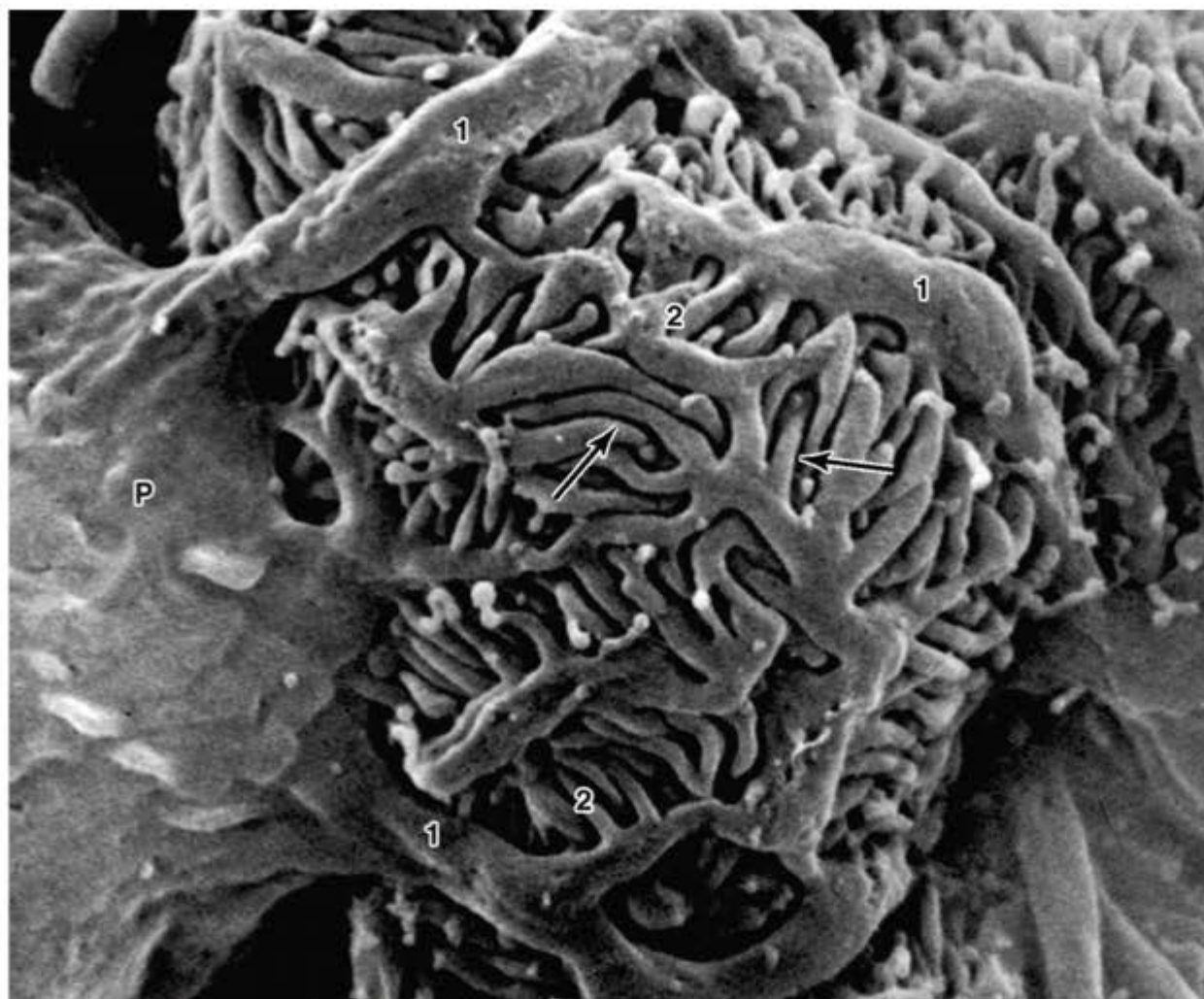



Figura 19.6 Micrografia eletrônica de varredura que mostra prolongamentos primários (1) e secundários (2) que partem de célula do folheto visceral da cápsula de Bowman ou podócitos (P), e circundam capilares glomerulares. Os espaços delgados situados entre prolongamentos secundários adjacentes são as fendas de filtração (*setas*). (10.700×.)

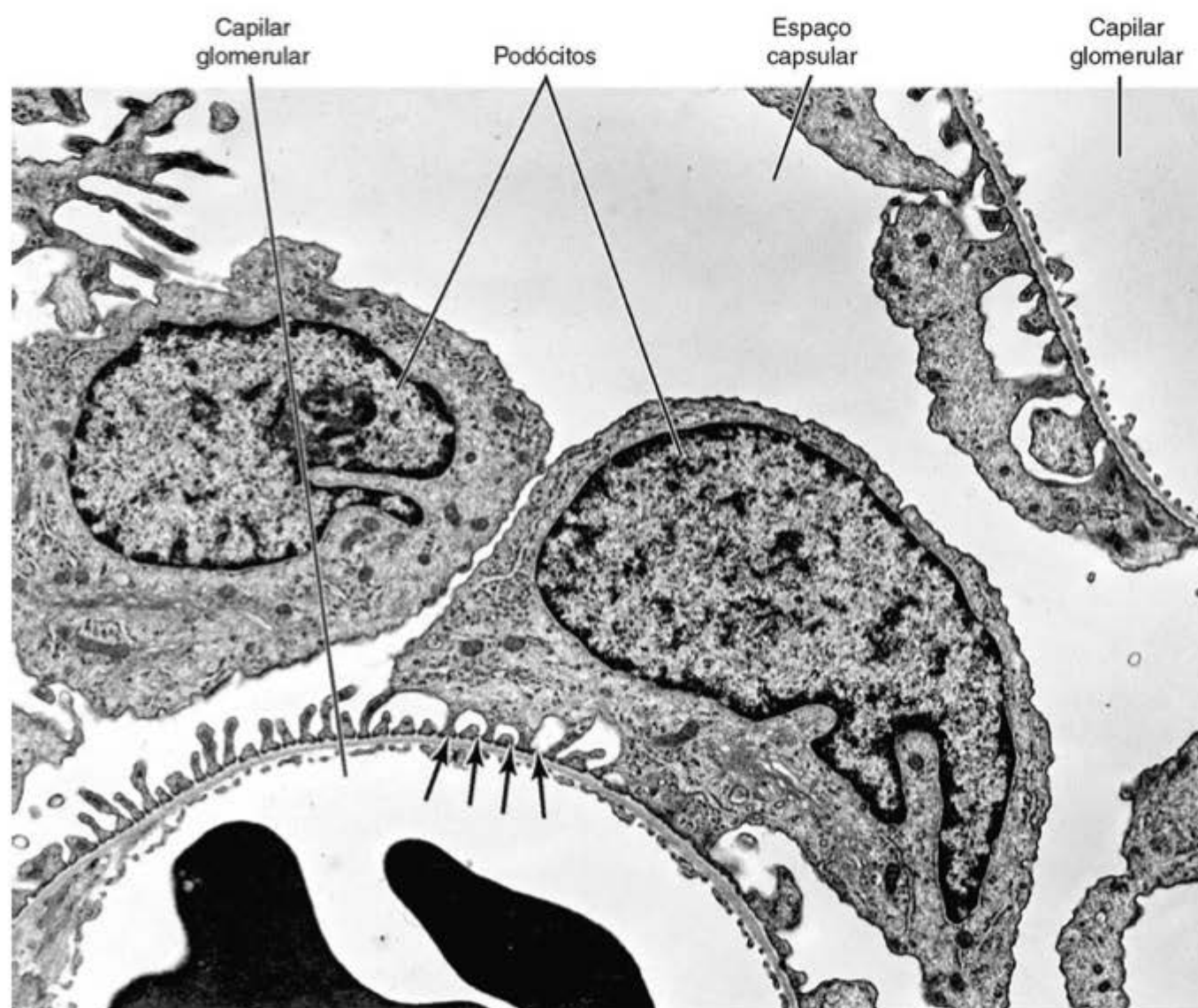



Figura 19.7 Micrografia eletrônica de transmissão que mostra dois corpos celulares de podócitos e a alternância de prolongamentos secundários de células diferentes (*setas*). O espaço urinário ou capsular e duas alças capilares também aparecem na micrografia. (9.000×. Cortesia de S.L. Wissig.)

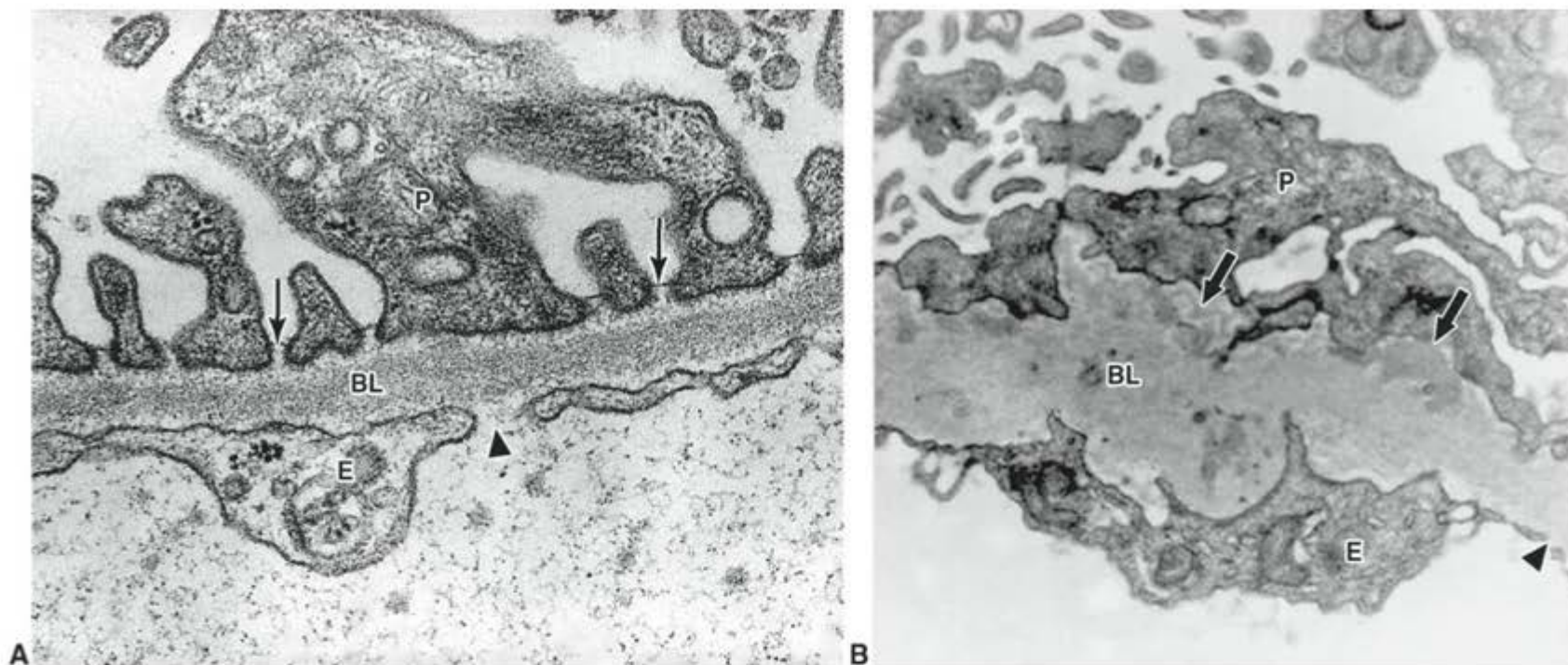



Figura 19.8 Micrografias eletrônicas de transmissão da barreira de filtração glomerular normal (**A**) e alterada em glomerulopatia imunomediada (**B**). **A.** Notam-se o endotélio (E) com fenestras sem diafragma (*ponta de seta*) e as duas lâminas basais fundidas (BL) – uma do endotélio e outra do podócito (P), constituindo uma membrana basal. Esta membrana basal consiste na lâmina densa central, envolvida por duas lâminas claras (lúcidas), uma de cada lado. As *setas finas* indicam os delgados diafragmas encontrados nas fendas de filtração. (55.000×. Cortesia de S.L. Wissig.) **B.** Podem-se notar os mesmos componentes da barreira de filtração apontados em **A**, porém são evidentes o espessamento da membrana basal (BL) e a ocorrência de depósitos irregulares e densos (*setas espessas*), que podem ser associados à retenção de complexos antígeno-anticorpo pela membrana e à redução de fendas de filtração. (22.000×.)

dos coloides do plasma (20 mmHg) e a pressão do líquido contido na cápsula de Bowman (10 mmHg). Como a pressão hidrostática nos capilares é de 45 mmHg e as forças que se opõem a ela somam 30 mmHg, a **força de filtração** resultante é de apenas 15 mmHg.

O **filtrado glomerular** tem concentrações de cloreto, glicose, ureia e fosfato semelhantes à do plasma sanguíneo, porém quase não contém proteínas, pois as macromoléculas não atravessam a barreira de filtração glomerular. As moléculas maiores que conseguem atravessar a barreira de filtração têm peso molecular em torno de 70 kDa. A albumina plasmática tem, aproximadamente, esse peso molecular e aparece em quantidade mínima no filtrado.

Histologia aplicada

Apesar da grande variação no número de néfrons, observou-se que bebês que nascem com baixo peso (< 2.500 g, de acordo com a OMS) têm menor número de néfrons e maiores volumes glomerulares. Esses achados sugerem que maiores volumes glomerulares podem ser sinais de hiperfiltração compensatória em indivíduos com menor número de néfrons. Essa adaptação é inadequada, pois resulta em manutenção da área total de filtração à custa da hipertrofia glomerular. O conhecimento dessas alterações é importante para o prognóstico de doenças renais crônicas em populações em que incidência e prevalência dessas doenças são elevadas, a exemplo de algumas populações indígenas e de aborígines australianos. Indivíduos dessas populações apresentam hipertrofia glomerular, nos estágios iniciais da doença renal, e progressivamente passam a apresentar redução de volume e esclerose glomerular na fase crônica. Observa-se em determinadas glomerulopatias que a barreira de filtração se altera. Em algumas glomerulopatias agudas a barreira apresenta-se delgada (aproximadamente 180 nm) e muito mais permeável, ocorrendo a passagem de proteínas para a urina (proteinúria) ou mesmo de sangue (hematúria). Em outras glomerulopatias, como aquelas associadas ao diabetes e doenças autoimunes, a membrana basal pode mostrar-se espessada e conter depósitos densos, observados ao microscópio eletrônico de transmissão, resultantes da retenção de complexos formados por imunoglobulinas que participam de reações do tipo antígeno-anticorpo (Figura 19.8).

Células mesangiais

Além das células endoteliais e dos podócitos, os glomérulos contêm as **células mesangiais** mergulhadas em uma matriz mesangial (Figuras 19.9 e 19.10). Há pontos em que a lâmina basal não envolve toda a circunferência de um só capilar, constituindo uma membrana comum a duas ou mais alças capilares. É principalmente nesse espaço entre os capilares que se localizam as células mesangiais (Figura 19.9). Essas células podem também ser encontradas na parede dos capilares glomerulares, entre as células endoteliais e a lâmina basal. As células mesangiais são contráteis e têm receptores para angiotensina II. A ativação desses receptores reduz o fluxo sanguíneo glomerular. Contêm ainda receptores para o hormônio ou fator natriurético produzido pelas células musculares do átrio do coração. Esse hormônio é um vasodilatador e relaxa as células mesangiais, aumentando o volume de sangue nos capilares e a área disponível para filtração. As células mesangiais têm ainda outras funções: garantem suporte estrutural ao glomérulo, sintetizam a matriz extracelular, fagocitam e digerem substâncias normais e patológicas (complexos de antígenos com anticorpos, por exemplo) retidas pela barreira de filtração e produzem moléculas biologicamente ativas, como prostaglandinas e endotelinas. As endotelinas causam contração da musculatura lisa das arteríolas aferentes e eferentes do glomérulo.

Figura 19.9 Representação esquemática que mostra capilares glomerulares e a localização de podócito e célula mensangial entre eles. Nota-se no esquema que tanto a célula mesangial quanto os dois capilares estão envoltos pela mesma membrana basal.

Túbulo contorcido proximal

No polo urinário do corpúsculo renal, o folheto parietal da cápsula de Bowman se continua com o epitélio cuboide ou colunar baixo do túbulo contorcido proximal (Figuras 19.1 e 19.3). Esse túbulo é maior do que o túbulo distal e, por isso, suas secções são vistas com mais frequência nas proximidades dos corpúsculos (Figuras 19.11, 19.12, 19.13 e 19.19).

As células do túbulo proximal têm o citoplasma basal fortemente acidófilo (Figuras 19.12 e 19.13) em razão de numerosas mitocôndrias alongadas. O citoplasma apical apresenta microvilos, que formam a **orla em escova** (Figuras 19.4 e 19.12 a 19.15). Como essas células são lar-

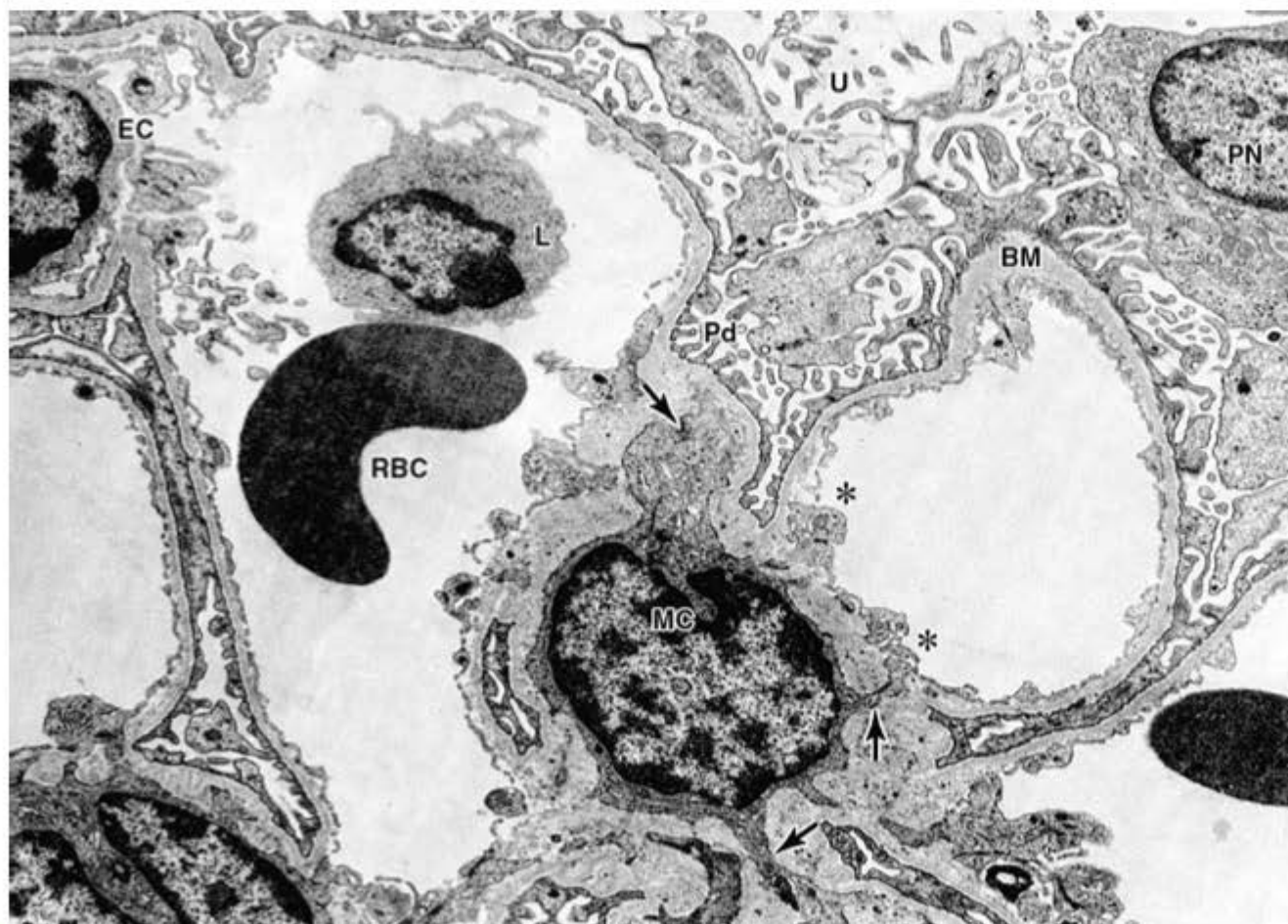



Figura 19.10 Micrografia eletrônica de transmissão que mostra capilares glomerulares, uma célula mesangial (MC) e a matriz mesangial que envolve a célula. A matriz participa da sustentação da célula mesangial, principalmente nos locais onde falta a membrana basal. Alguns prolongamentos (*setas*) da célula mesangial penetram o lúmen do capilar, passando entre as células endoteliais (*asteriscos*). O capilar da *esquerda* contém uma hemácia (RBC) e um leucócito (L), membrana basal (BM), célula endotelial (EC), prolongamentos dos podócitos (Pd), núcleo do podócito (PN), espaço urinário ou capsular (U). (5.000×.)

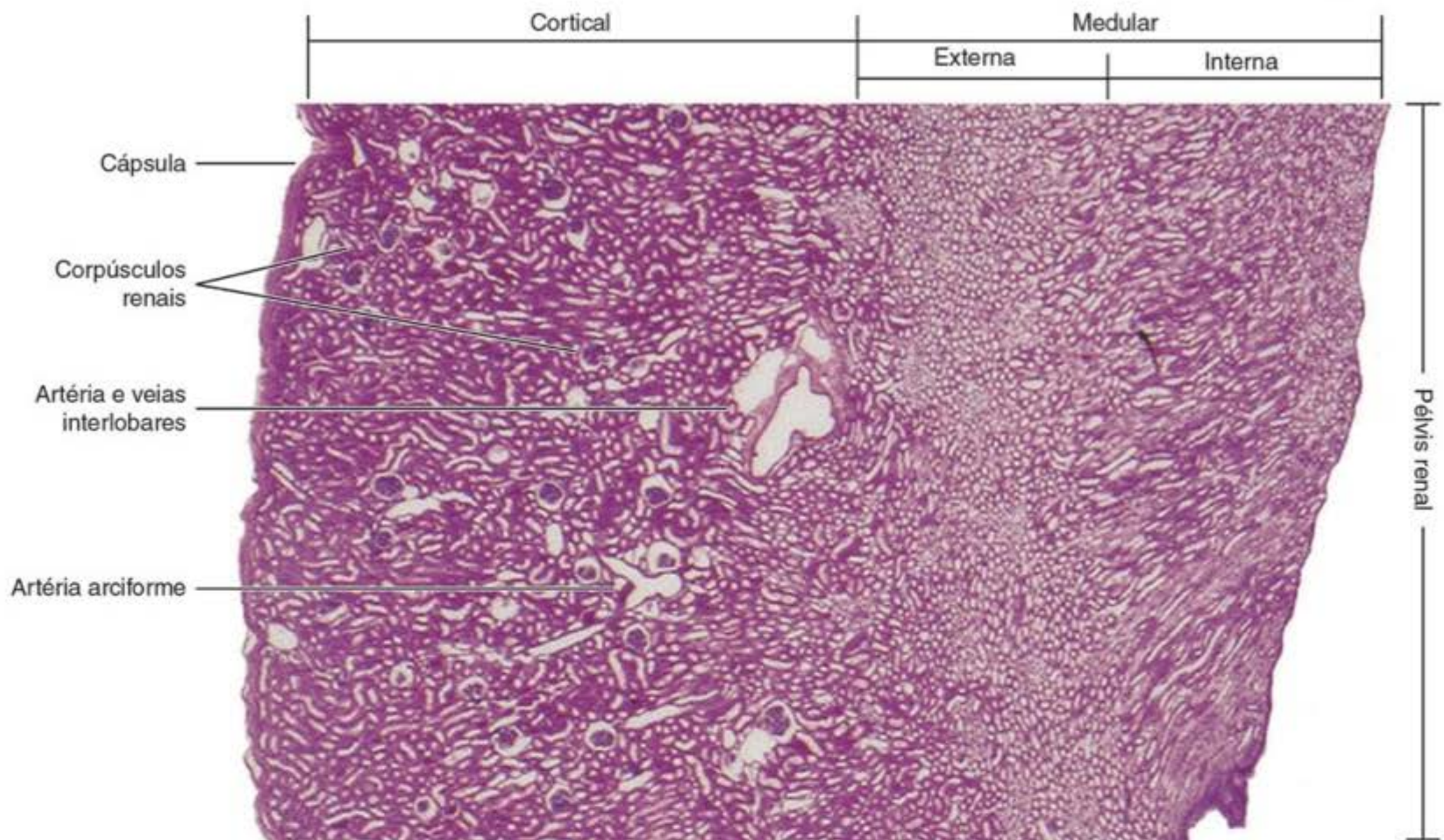



Figura 19.11 Vista panorâmica do rim, que mostra: a cápsula de tecido conjuntivo denso, a zona cortical, na qual é possível identificar corpúsculos renais distribuídos pelo córtex; a zona medular subdividida em regiões medular externa, com vasos de maiores calibres, e medular interna. (Coloração pela hematoxilina-eosina. Pequeno aumento.)

gas, em cada corte transversal de um túbulo proximal aparecem apenas três a quatro núcleos esféricos. Os limites entre as células desses túbulos são dificilmente observados ao microscópio óptico, pois elas têm prolongamentos laterais que se interdigitam com os das células adjacentes.

Os túbulos proximais apresentam lumens amplos e são circundados por muitos capilares sanguíneos, como se tem mostrado no rim, *in vivo*, e nos preparados fixados cuidadosamente para exame ao microscópio eletrônico. Nas lâminas comuns, para exame ao microscópio de luz, fre-

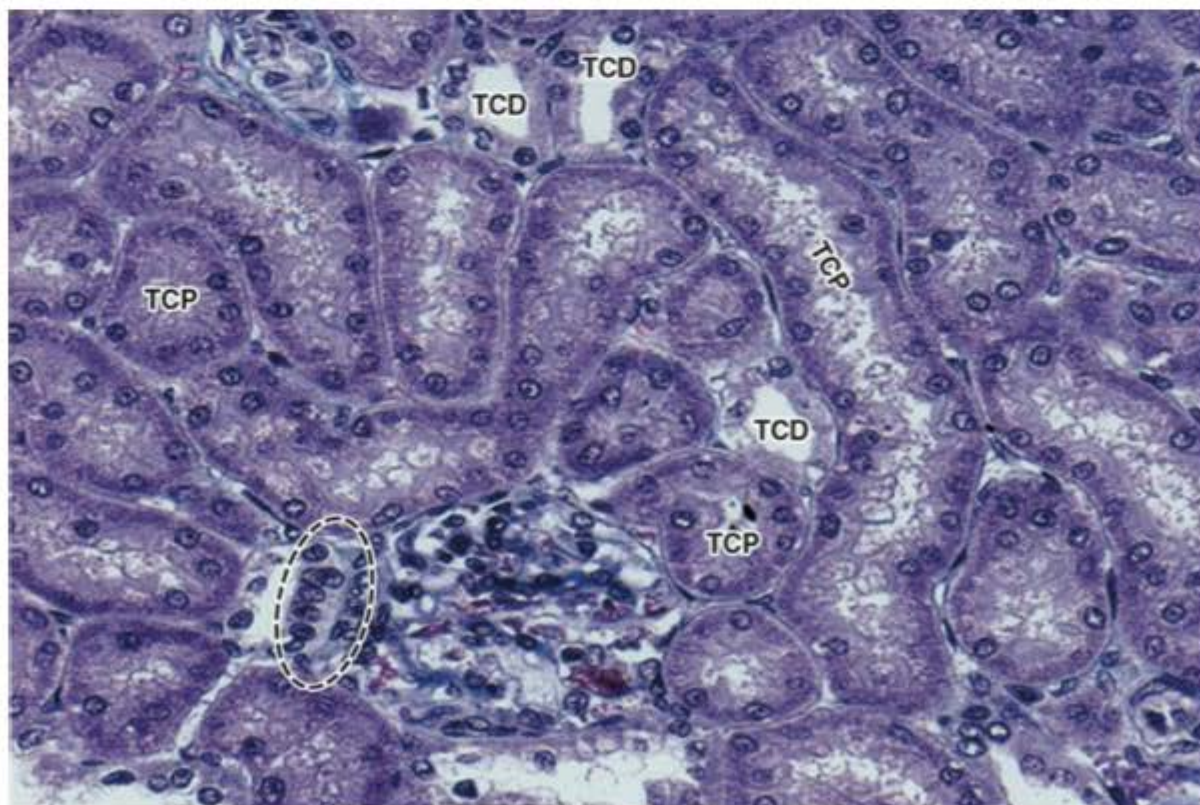



Figura 19.12 Fotomicrografia do preparado histológico convencional do córtex renal que mostra túbulos contorcidos proximais (TCP), distais (TCD), e um corpúsculo renal com seu polo vascular onde se nota a mácula densa (*círculo*) em túbulo distal. Note que as células do túbulo proximal têm o citoplasma da região basal fortemente acidófilo em razão de numerosas mitocôndrias. Os limites entre as células dos túbulos proximais são dificilmente observados ao microscópio de luz, pois elas têm prolongamentos laterais que se interdigitam com os das células adjacentes e o lúmen aparece ocluído pela orla em escova, devido a artefatos de técnica histológica. Nos túbulos distais as células são menores, não têm orla em escova e são menos acidófilas se comparadas às células do proximal. (Tricrômico de Masson. Médio aumento.)

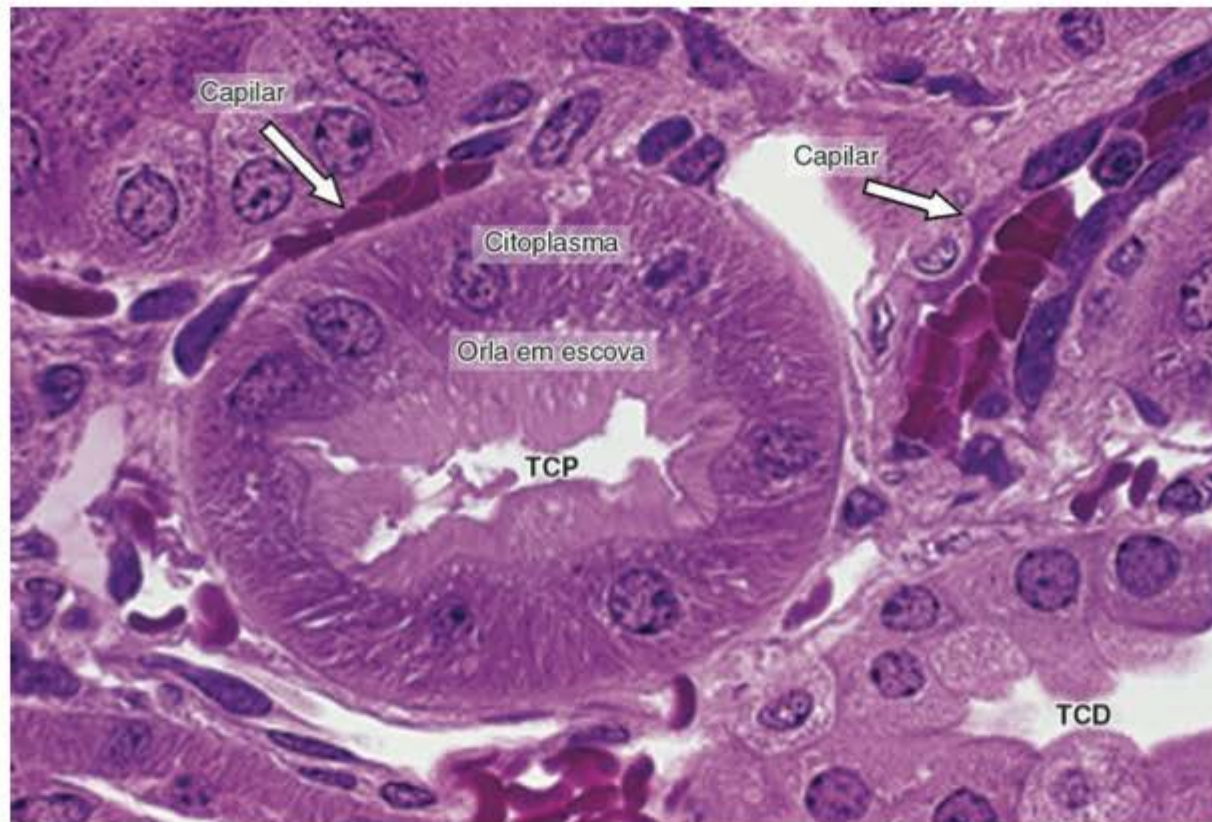



Figura 19.13 Fotomicrografia do preparado histológico em resina sintética. Note na cortical do rim: capilares contendo hemácias, um túbulo contorcido proximal (TCP) com suas células cuboides volumosas e acidófilas, apresentando orla em escova formada por numerosos microvilos paralelos e bem preservados pela técnica histológica. Observe também parte de túbulo contorcido distal (TCD). Compare as características do túbulo proximal com as do distal. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

quentemente esses lumens aparecem muito reduzidos, a orla em escova mal conservada e os capilares colabados, devido a artefatos de técnica histológica.

O citoplasma apical das células dos túbulos proximais contém canalículos que partem da base dos microvilos e aumentam a capacidade de o túbulo proximal absorver macromoléculas. Nos canalículos se formam vesículas de pinocitose, que introduzem na célula macromoléculas que atravessaram a barreira de filtração glomerular, principalmente proteínas com massa molecular abaixo de 70 kDa. As vesículas se fundem com lisossomos, nos quais as macromoléculas são digeridas. Na sua parte basal, essas células apresentam abundantes mitocôndrias (Figuras 19.4, 19.14 e 19.15) e prolongamentos laterais que se interdigitam com os das células adjacentes. A localização das mitocôndrias e o aumento da superfície da parte basal da membrana celular são características das células que transportam íons, e foram descritas no Capítulo 4. A bomba de sódio

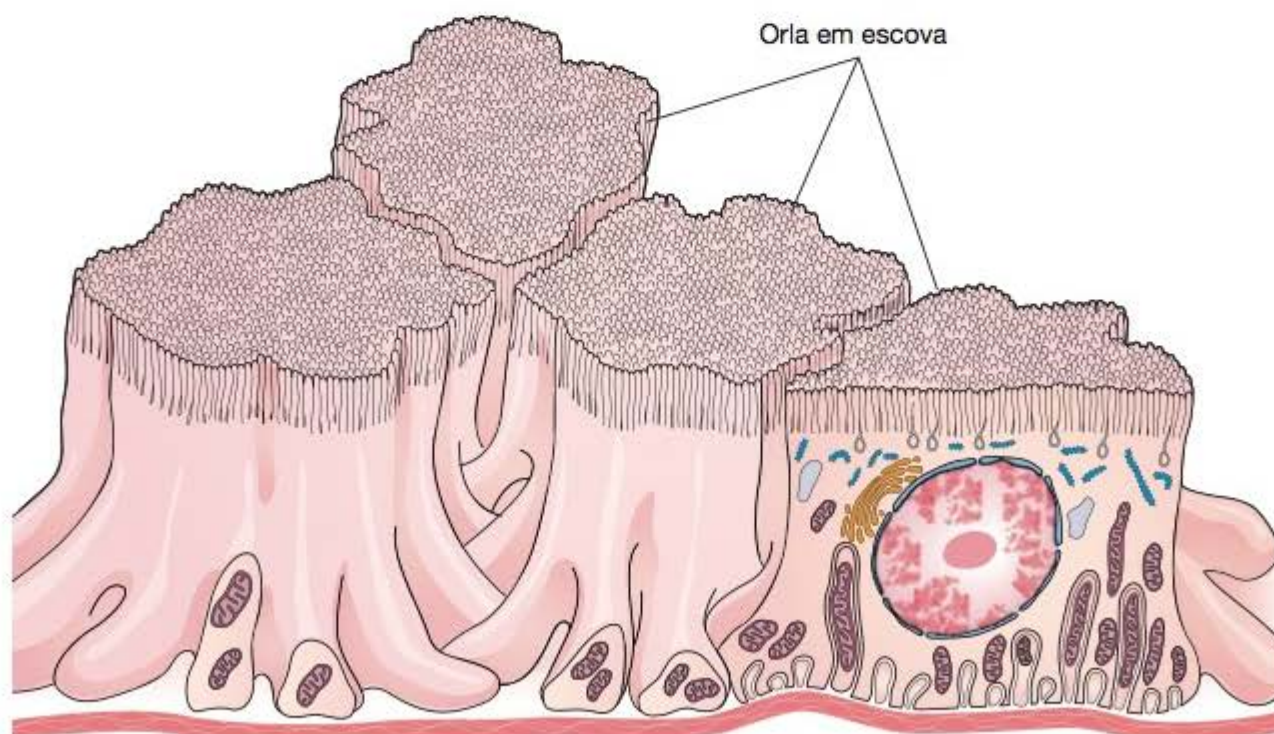



Figura 19.14 Desenho das relações entre as células da parede dos túbulos contorcidos proximais. Essas células são cuboides e apresentam numerosos microvilos na superfície apical. Suas expansões laterais são de dois tipos. Umas vão do polo basal ao apical. Outras se restringem à metade basal da célula, porém penetram mais profundamente os espaços entre células adjacentes. Note a distribuição das mitocôndrias nas expansões celulares. Os espaços entre as células não existem no rim, mas foram feitos no desenho para torná-lo mais bem compreensível. (Adaptada de Bulger R: *Am J Anat* 1965;**116**:237.)

Túbulo contorcido proximal

Túbulo contorcido distal e parte ascendente espessa da alça de Henle

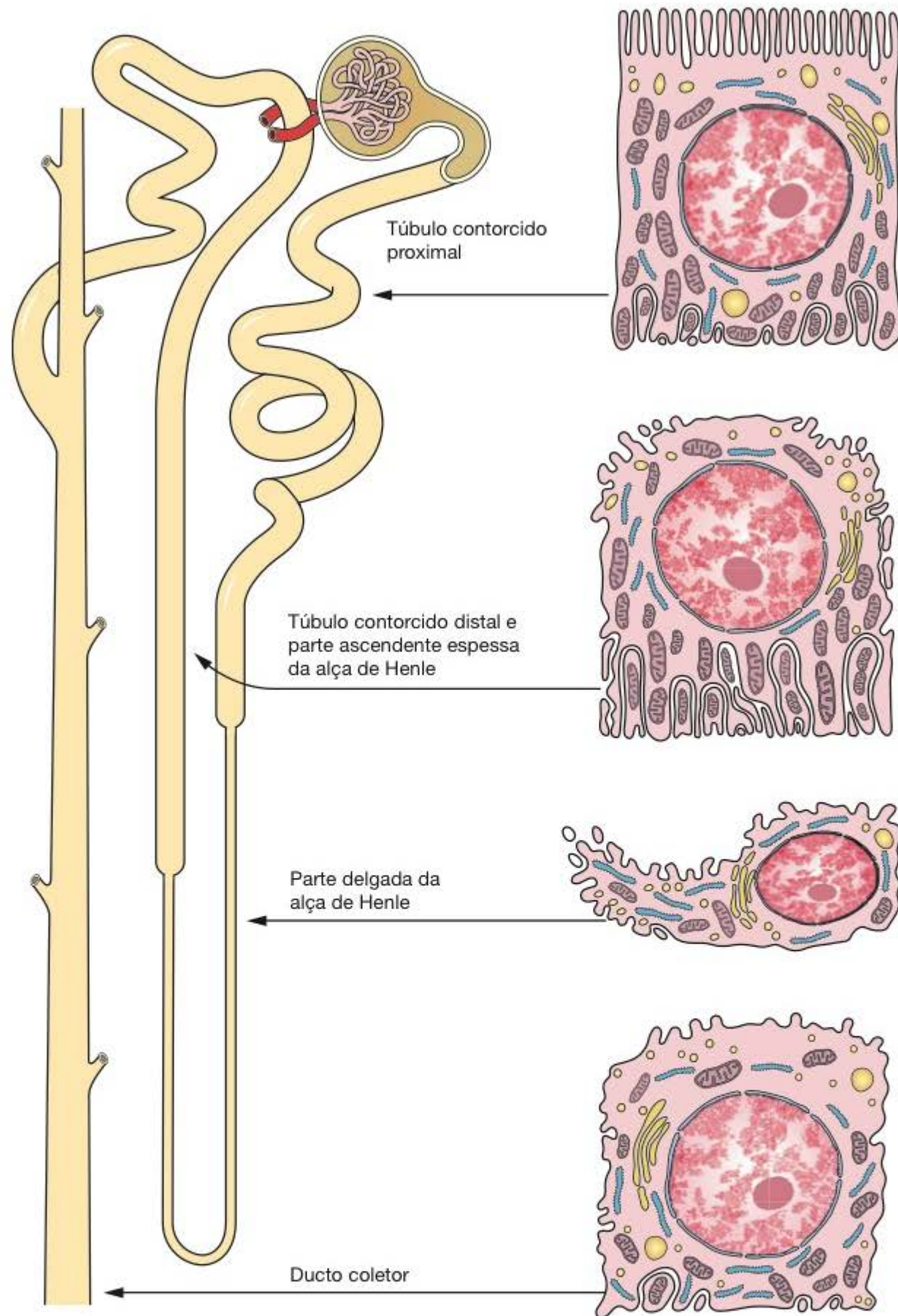
Parte delgada da alça de Henle

Ducto coletor

Figura 19.15 Representação esquemática que evidencia características ultraestruturais de células epiteliais e de suas localizações nos túbulos do néfron e no ducto coletor. As células da parte espessa da alça de Henle e as do túbulo distal são semelhantes em sua ultraestrutura, porém, têm funções diferentes.

(Na^+/K^+ ATPase) localiza-se nessas membranas celulares basolaterais e é responsável pela absorção de certos íons encontrados no filtrado e pelo transporte deles até o interstício.

O filtrado glomerular passa para o túbulo contorcido proximal, no qual começa o processo de absorção e excreção. Esse segmento do néfron absorve a totalidade da glicose e dos aminoácidos contidos no filtrado glomerular e aproximadamente 70% da água, bicarbonato e do cloreto de sódio. Absorve também os íons cálcio e fosfato. A glicose, aminoácidos e íons são absorvidos por transporte ativo,

Para saber mais

Atividade secretória dos túbulos contorcidos proximais

Além dessas atividades, o túbulo proximal secreta creatinina e substâncias estranhas ao organismo, como os ácidos úrico e para-amino-hipúrico e a penicilina, retirando essas moléculas do plasma intersticial do rim. Esse processo ativo (gasta energia) é conhecido como secreção tubular. O estudo da velocidade de secreção tubular de creatinina (depuração de creatinina) é útil na clínica para a avaliação funcional dos rins.

com gasto de energia; porém, a água acompanha passivamente essas substâncias. Desse modo, a osmolaridade do filtrado é mantida ao longo do tubo. Quando a quantidade de glicose no filtrado excede a capacidade de absorção dos túbulos proximais, a urina se torna mais abundante e contém glicose.

Alça de Henle

A alça de Henle é uma estrutura em forma de U que consiste em um segmento delgado interposto a dois segmentos espessos (Figuras 19.1, 19.2 e 19.15). Os segmentos espessos têm estrutura muito semelhante à do túbulo contorcido distal (Figura 19.16). Na parte mais externa da medula, o segmento espesso descendente da alça de Henle, com um diâmetro externo de 60 μm, estreita-se para um diâmetro de 12 μm e se continua como a parte descendente delgada da alça. O lúmen deste segmento do néfron é largo, porque a parede da alça é formada por epitélio simples pavimentoso (Figuras 19.17 e 19.18).

Aproximadamente um sétimo dos corpúsculos localiza-se próximo à junção corticomedular, fazendo parte dos néfrons justamedulares. Os outros são chamados néfrons corticais. Todos os néfrons participam dos processos de filtração, absorção e secreção. Em contrapartida, os néfrons justamedulares desempenham o importante papel de estabelecer um gradiente de hipertonicidade no interstício da medula renal, que é base funcional para os rins produzirem urina hipertônica. Os néfrons justamedulares têm alças de Henle muito longas, estendendo-se até a profundidade da medula renal. Essas alças têm segmentos espessos curtos, e segmento delgado longo, tanto descendente quanto ascendente. Por outro lado, os néfrons corticais têm alças de segmento delgado descendente muito curto, sem segmento delgado ascendente.

A alça de Henle participa da retenção de água; apenas os animais com essas alças são capazes de produzir urina hipertônica, e assim poupar a água do corpo, conservando-a conforme as necessidades. A alça de Henle cria um gradiente de hipertonicidade no interstício medular que influencia a concentração da urina, à medida que ela passa pelos ductos coletores.

Embora o segmento delgado descendente da alça de Henle seja completamente permeável à água, o segmento ascendente inteiro é impermeável à água. No segmento espesso ascendente, o cloreto de sódio é transportado ativamente para fora da alça, para estabelecer o gradiente medular já mencionado e que é necessário para concentrar a urina. A osmolaridade do interstício renal nas extremidades das pirâmides (medula renal) é aproximadamente quatro vezes maior do que a do sangue.

Túbulo contorcido distal

Após curto trajeto na cortical, a parte espessa da alça de Henle torna-se tortuosa e passa a se chamar **túbulo contorcido distal**, também revestido por epitélio cúbico simples (Figuras 19.12 a 19.15).

Nos cortes histológicos, a distinção entre os túbulos contorcidos distais e os proximais, ambos encontrados na cortical e formados por epitélio cúbico, baseia-se nos seguintes dados: suas células são menores (maior número de núcleos em cada corte transversal), não têm orla em escova e são menos acidófilas (contêm menor quantidade de mitocôn-

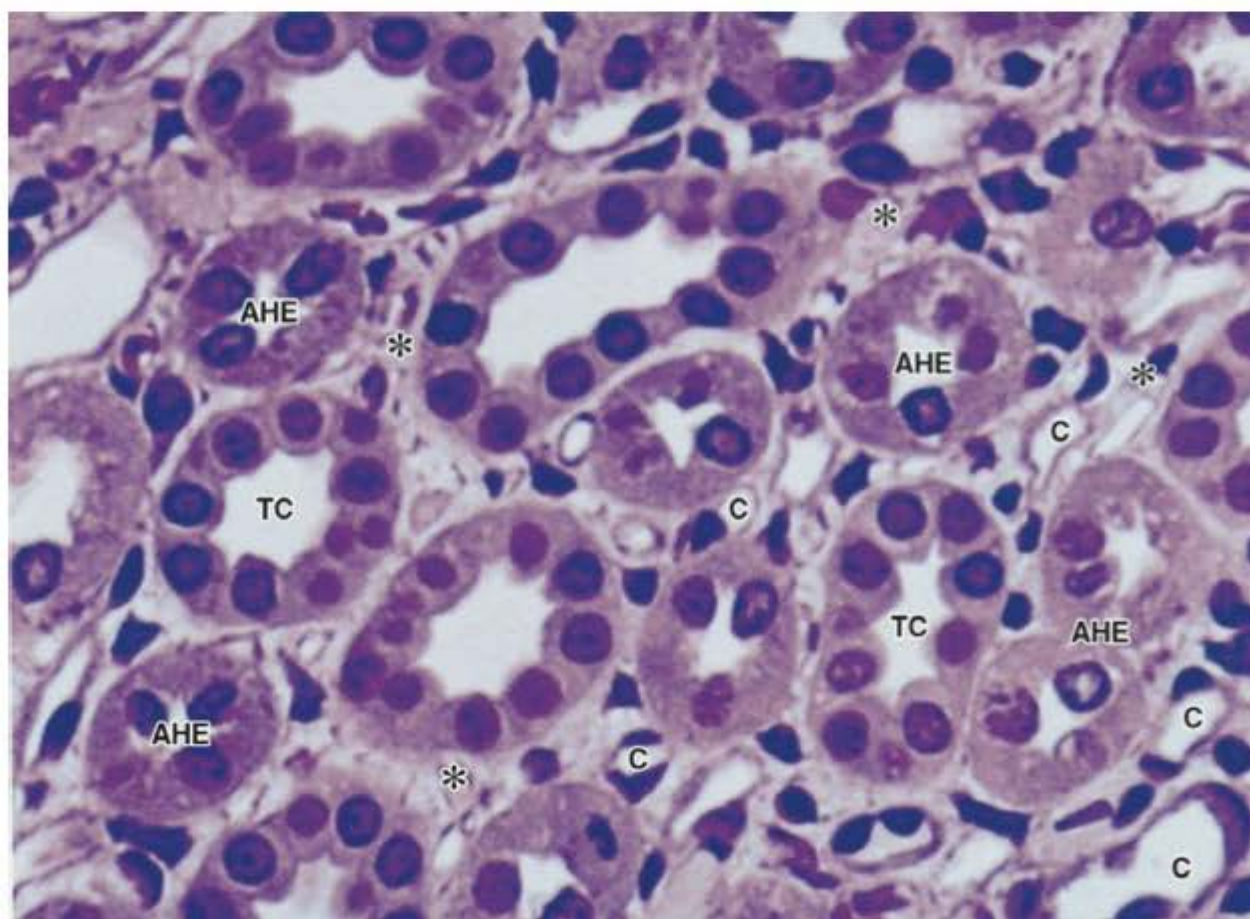



Figura 19.16 Fotomicrografia que mostra a transição corticomedular do rim, em que se observam secções transversais de túbulos coletores (TC), segmentos espessos da alça de Henle (AHE), de composição semelhante aos túbulos contorcidos distais, e capilares (C) distribuídos pelo interstício (*asteriscos*). (Hematoxilina-eosina. Médio aumento.)

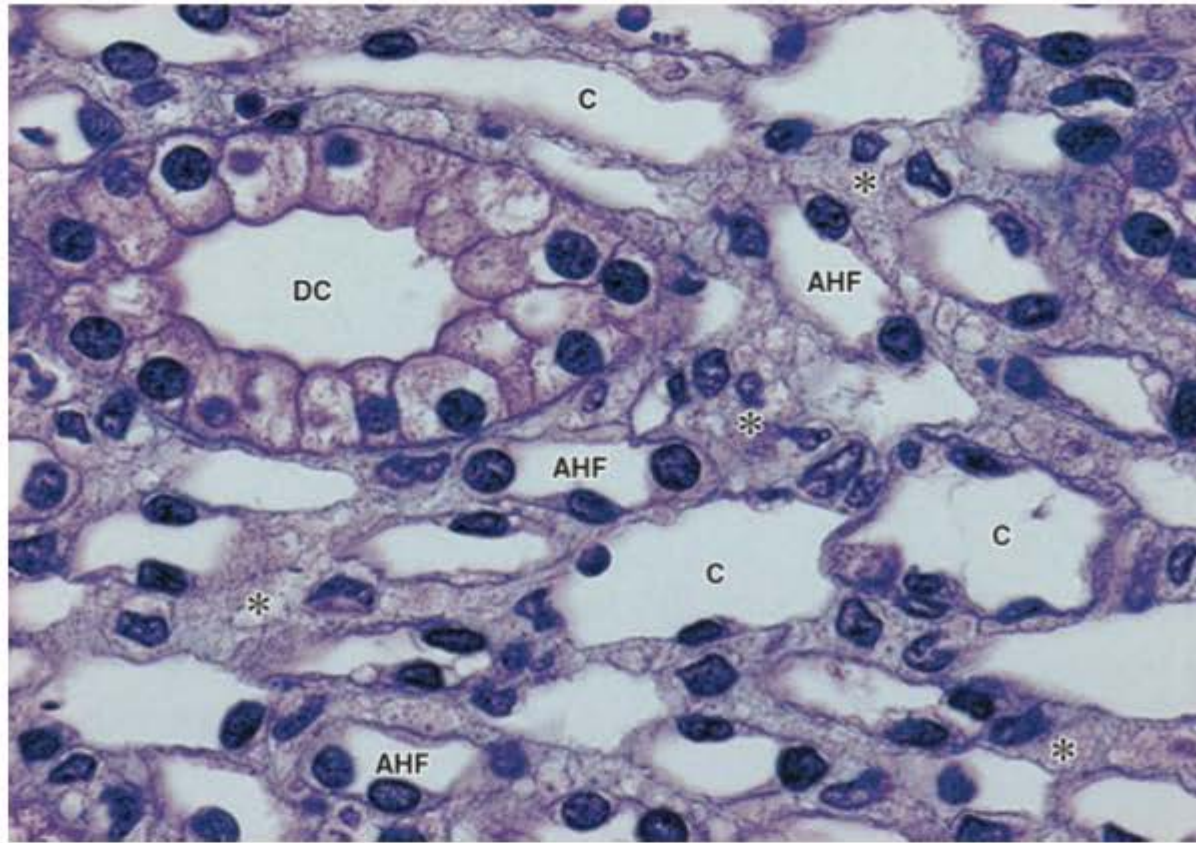



Figura 19.17 Fotomicrografia de parte da zona medular externa do rim, que mostra: ductos coletores (DC) constituídos por células cuboides apoiadas em membrana basal; porções delgadas ou finas de alças de Henle (AHF) e capilares sanguíneos (C). O interstício medular (*asteriscos*) é hipertônico e, por isso, sob a ação do hormônio antidiurético da neuro-hipófise, existe neste local absorção de água do filtrado glomerular, o que contribui para o equilíbrio hídrico do organismo. (Tricrômico de Masson. Médio aumento.)

drias). As células dos túbulos distais têm invaginações da membrana basolateral nas quais se encontram mitocôndrias, características indicativas do transporte de íons.

O túbulo contorcido distal encosta-se no corpúsculo renal do mesmo néfron, e, nesse local, sua parede se modifica. Suas células tornam-se cilíndricas, altas, com núcleos alongados e próximos uns dos outros. A maioria dessas células tem o complexo de Golgi na região basal. Esse segmento modificado da parede do túbulo distal, que aparece escuro nos cortes corados (devido à proximidade dos núcleos de suas células), chama-se **mácula densa** (Figuras 19.3, 19.12, 19.19, 19.20 e 19.21). A mácula densa é sensível ao conteúdo iônico e ao volume de água no fluido tubular, produzindo moléculas sinalizadoras que promovem a liberação da enzima renina na circulação.

Figura 19.18 Micrografia eletrônica de transmissão da zona medular do rim de rato que mostra: secções transversais de uma alça de Henle (parte delgada), constituída por células epiteliais pavimentosas; de parte de um ducto coletor no qual se observa o epitélio simples cúbico, e de capilares nos quais também se observam o endotélio delgado e hemácia (RBC). Note também o interstício renal (I). (Grande aumento.)

Túbulos e ductos coletores

A urina passa dos túbulos contorcidos distais para os **túbulos coletores**, que desembocam em tubos mais calibrosos, os **ductos coletores**, que se dirigem para as papilas (Figuras 19.1, 19.2 e 19.15). Tanto os túbulos como os ductos coletores seguem um trajeto retilíneo.

Os túbulos coletores mais delgados são revestidos por epitélio cúbico e têm um diâmetro de aproximadamente 40 μm (Figura 19.16). À medida que se fundem e se apro-

Para saber mais

Papel dos túbulos distais para o equilíbrio acidobásico do organismo

No túbulo contorcido distal existe uma troca iônica, desde que haja quantidade suficiente de aldosterona. Há absorção de sódio, e potássio é secretado. Este mecanismo influencia o conteúdo de sais e água no organismo. O túbulo distal também secreta os íons hidrogênio e amônia para a urina. Essa atividade é essencial para o equilíbrio acidobásico do sangue.

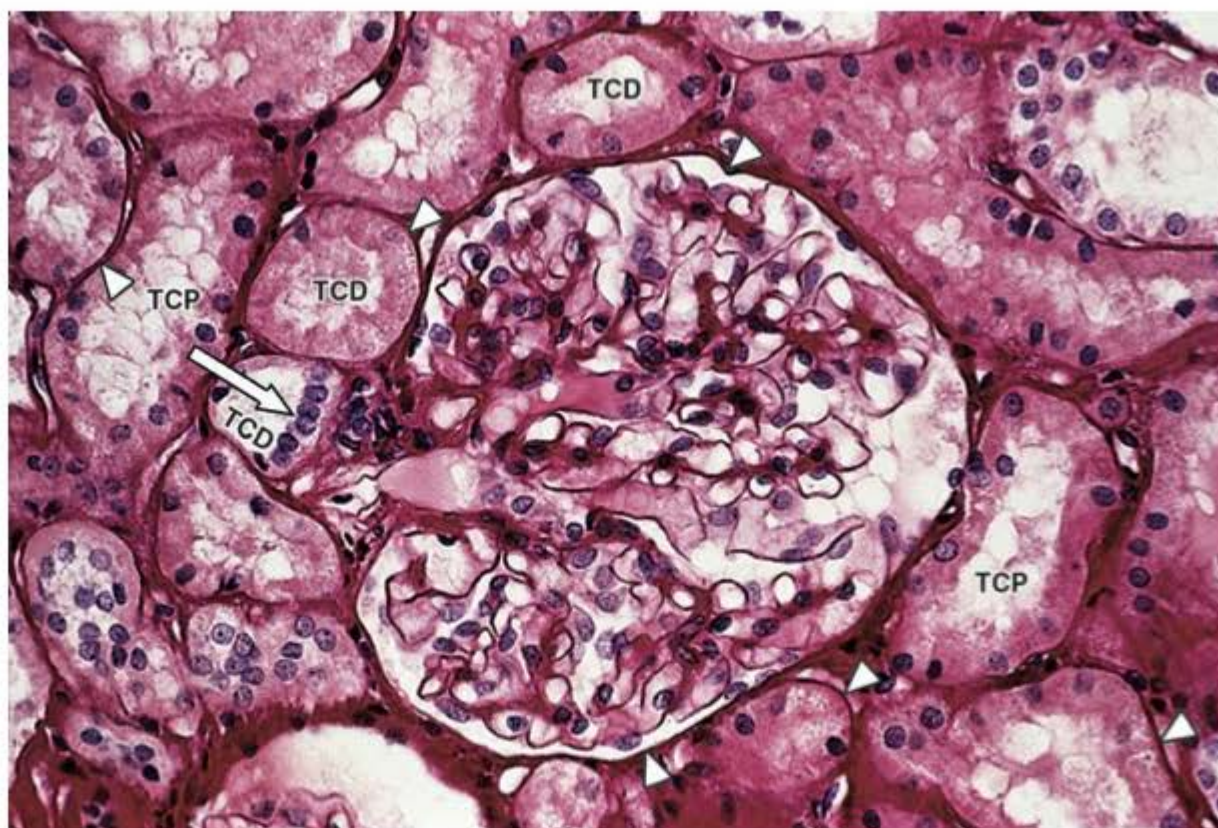



Figura 19.19 Fotomicrografia da camada cortical do rim, que mostra um corpúsculo renal, túbulos contorcidos proximais (TCP) e distais (TCD). A *seta* aponta uma mácula densa do túbulo distal encostado ao polo vascular de corpúsculo renal do mesmo néfron. A mácula é formada por células epiteliais do TCD mais estreitas, cujos núcleos ficam muito próximos. Note também as membranas basais dos capilares glomerulares e as dos túbulos renais (*pontas de seta*). (Coloração pelo picrosirius-hematoxilina. Médio aumento.)

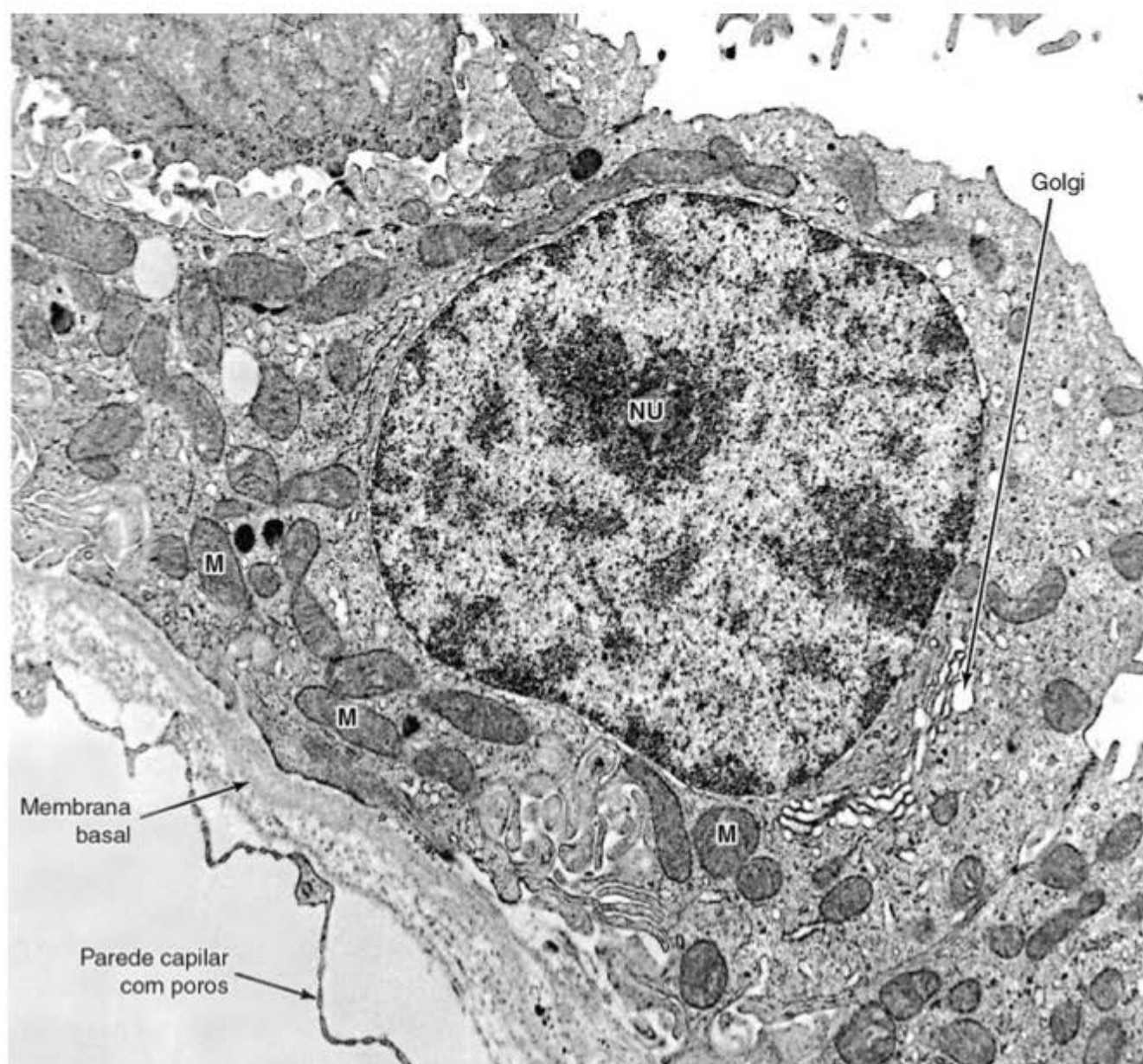



Figura 19.20 Micrografia eletrônica de transmissão das paredes de um capilar e de um túbulo coletor. M, mitocôndria. NU, nucléolo. (15.000×.)

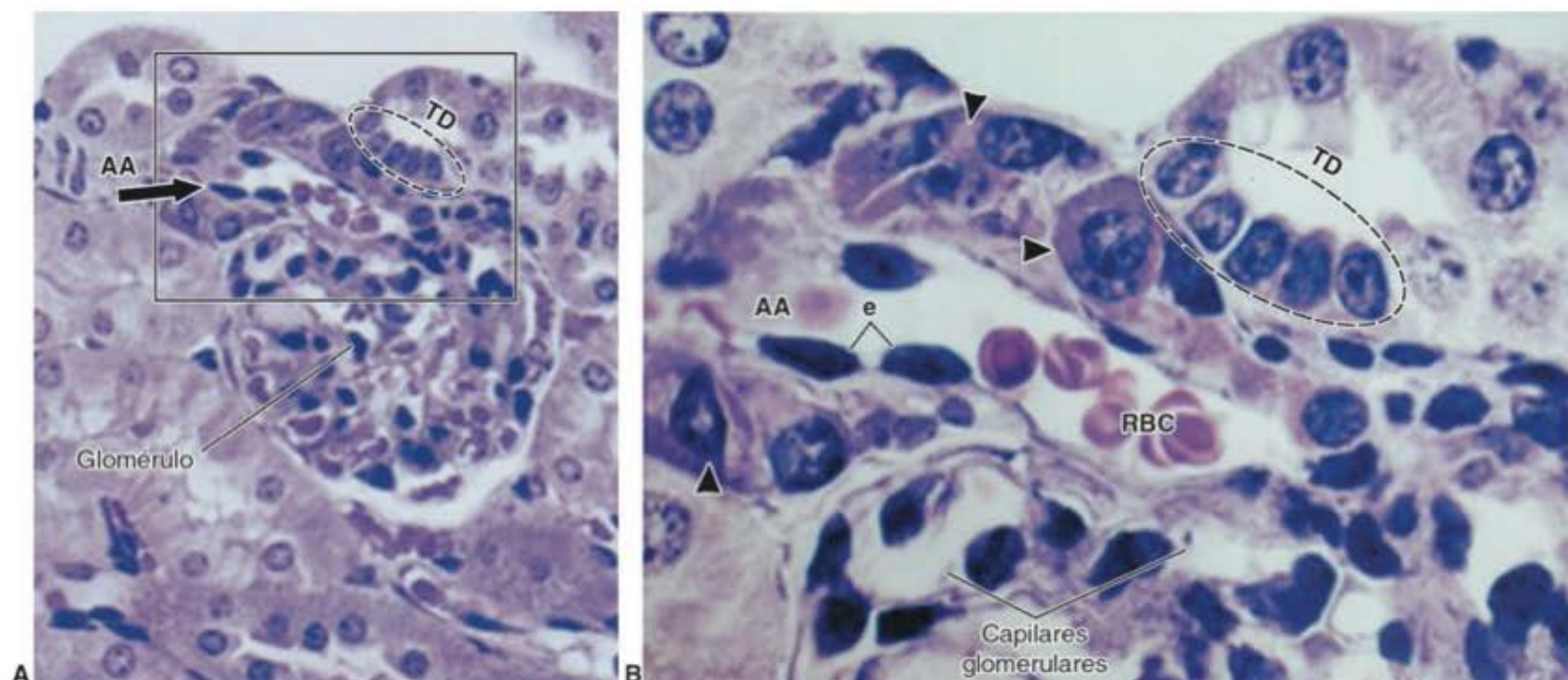



Figura 19.21 Fotomicrografias de corpúsculo renal que mostram glomérulo de corpúsculo renal e aparelho justaglomerular. Tanto em **A** quanto em **B** podem-se notar o aparelho formado pela mácula densa (*elipse tracejada*) do túbulo contorcido distal (TD) e as células JG (produtoras de renina), intensamente coradas (*pontas de seta*) na parede da arteríola aferente (AA). No detalhe **B** notam-se: a proximidade dos núcleos das células mais estreitas da mácula densa; a coloração intensa das células JG (*pontas de seta*), devido ao acúmulo de grânulos de secreção; endotélio (e) da arteríola aferente e hemácias (RBC) no seu lúmen. (Hematoxilina-eosina. **A**. Pequeno aumento. **B**. Médio aumento.)

ximam das papilas, suas células tornam-se mais altas, até se transformarem em cilíndricas. Ao mesmo tempo, aumenta o diâmetro do tubo. No local próximo à extremidade das papilas medulares, os ductos coletores têm diâmetro de até 200 μm.

Em toda a sua extensão, os tubos coletores são formados por células com citoplasma que se cora fracamente pela eosina e cujos limites intercelulares são nítidos (Figura 19.17). Essas células são claras ao microscópio eletrônico e muito pobres em organelas (Figuras 19.18 e 19.20). Os ductos coletores da medula participam dos mecanismos de concentração da urina (retenção de água).

Aparelho justaglomerular

Próximo ao corpúsculo renal, a arteríola aferente (às vezes também a eferente) não tem membrana elástica interna e suas células musculares apresentam-se modificadas. Essas células são chamadas **justaglomerulares** ou células **JG** (Figuras 19.3, 19.21 e 19.22) e têm núcleos esféricos

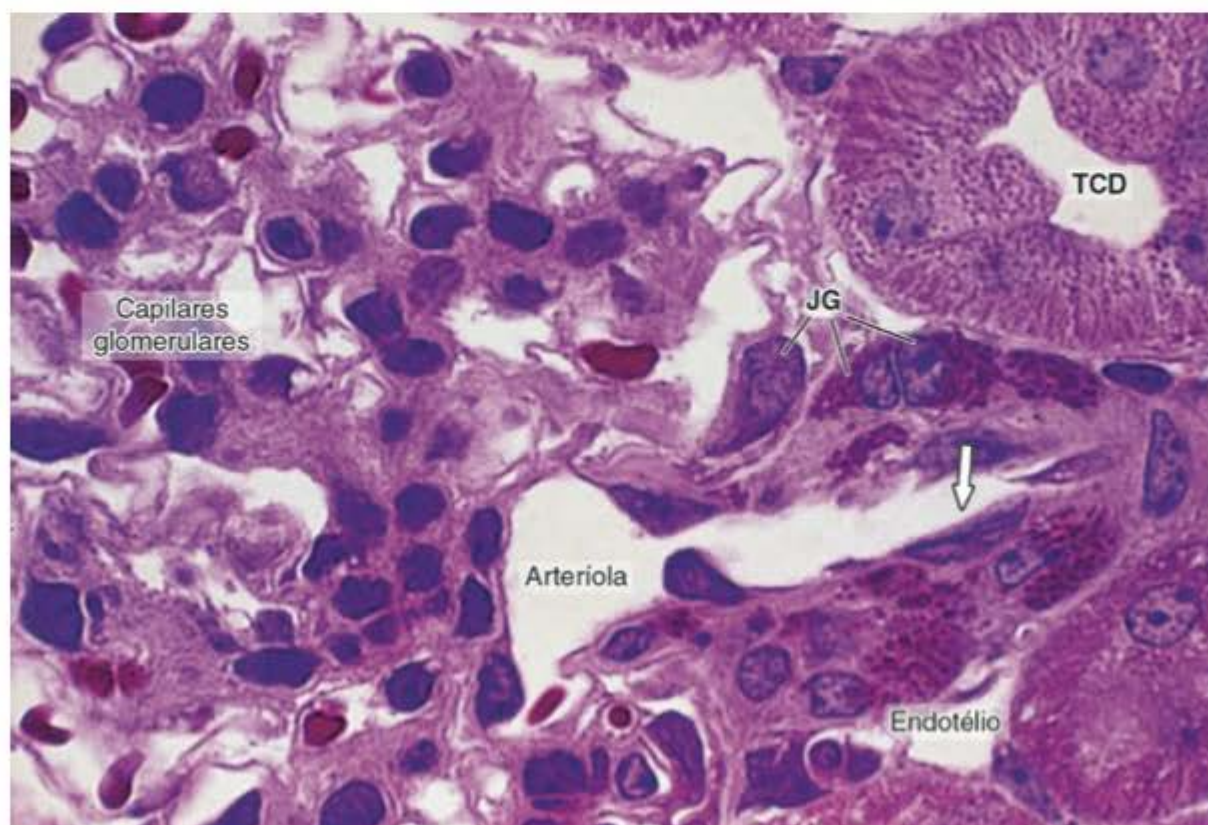



Figura 19.22 Fotomicrografia que mostra polo vascular de corpúsculo renal em que se podem observar com detalhes as células musculares lisas modificadas de parede da arteríola aferente, as células justaglomerulares ou JG. Essas células são produtoras de renina armazenada nos grânulos citoplasmáticos. No *extremo superior direito*, nota-se um túbulo contorcido distal (TCD). (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

e citoplasma carregado de grânulos de secreção. A secreção desses grânulos participa da regulação da pressão do sangue. A mácula densa do túbulo distal geralmente se localiza próximo às células justaglomerulares, formando com elas um conjunto conhecido como **aparelho justaglomerular** (Figuras 19.3, 19.21 e 19.22). Também fazem parte do aparelho justaglomerular células com citoplasma claro, de função pouco conhecida, denominadas **células mesangiais extraglomerulares**.

Ao microscópio eletrônico, as células justaglomerulares apresentam características de células secretoras de proteínas, como retículo endoplasmático rugoso abundante e complexo de Golgi desenvolvido. Os grânulos de secreção medem cerca de 10 a 40 nm e reúnem-se em aglomerados que parecem constituir a forma madura da secreção.

As células justaglomerulares produzem a enzima **renina**. A renina não atua diretamente. Ela aumenta a pressão arterial e a secreção de aldosterona (um hormônio da cortical da glândula adrenal), por intermédio do **angiotensinogênio** (globulina do plasma). Atuando sobre o angiotensinogênio, a renina libera um decapeptídio, **angiotensina I**. Uma enzima do plasma remove dois aminoácidos da angiotensina I, formando a **angiotensina II** (octopeptídio).

Os principais efeitos fisiológicos da angiotensina II são aumentar a pressão sanguínea e a secreção de aldosterona pela glândula adrenal. A aldosterona é um hormônio que inibe a excreção do sódio pelos rins. A deficiência em sódio é um estímulo para a liberação da renina, que acelera a secreção de aldosterona, hormônio que inibe a excreção de sódio. Inversamente, o excesso de sódio no sangue deprime a secreção de renina, que inibe a produção de aldosterona, e isso aumenta a excreção de sódio pela urina.

Para saber mais

Aparelho justaglomerular e hidratação do organismo

O aparelho justaglomerular tem um importante papel no controle do balanço hídrico (água é retida ou eliminada junto com o sódio) e do equilíbrio iônico do meio interno.

Histologia aplicada

Após uma hemorragia extensa (a diminuição do volume de sangue causa diminuição na pressão sanguínea), há um aumento na secreção de renina. Produz-se angiotensina II, que eleva a pressão do sangue, pela constrição das arteríolas e pelo estímulo da secreção do hormônio adrenocortical aldosterona. A aldosterona atua nas células dos túbulos renais, principalmente os túbulos distais, aumentando a absorção de íons sódio e cloreto contidos no filtrado glomerular. O aumento desses íons no sangue expande o volume de plasma sanguíneo, acarretando aumento na pressão do sangue em consequência do aumento no volume de sangue contido nos vasos sanguíneos.

A diminuição da pressão sanguínea causada por outros fatores, como desidratação ou depleção de sódio, também ativa o mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, que contribui para elevar a pressão do sangue.

Circulação sanguínea

Cada rim recebe sangue por uma artéria renal, que, antes de penetrar o órgão, divide-se geralmente em dois ramos. Um ramo irriga a parte anterior (ventral) e o outro a parte posterior (dorsal) do rim. Ainda no hilo, esses ramos dão origem às **artérias interlobares** que seguem entre as pirâmides renais (Figuras 19.2, 19.11 e 19.23). Na altura da junção corticomedular (base das pirâmides), as artérias interlobares formam as **arciformes**, que seguem um trajeto paralelo à cápsula do órgão, percorrendo o limite entre medular e cortical (Figura 19.23). Das arciformes partem as **artérias interlobulares**, de curso perpendicular à cápsula do rim. As artérias interlobulares situam-se entre os raios medulares que, com a cortical adjacente, formam os lóbulos do rim (Figura 19.23). Das artérias interlobulares originam-se as **arteríolas aferentes** dos glomérulos que levam sangue para os capilares glomerulares. Destes capilares, o sangue passa para as **arteríolas** eferentes, que se ramificam novamente para formar a **rede capilar** peritubular (Figura 19.2), responsável pela nutrição e oxigenação da cortical, e pela remoção dos refugos do metabolismo. As arteríolas eferentes dos glomérulos situados próximo da medular (glomérulos justamedulares) formam também vasos longos e retilíneos que se dirigem no sentido da medular, onde se dobram e retornam para a cortical. Essas alças capilares constituem os **vasos retos** (Figura 19.23). O endotélio do ramo descendente é do tipo contínuo; porém, as células do ramo ascendente são fenestradas. O sangue dos vasos retos, já filtrado pelos glomérulos, fornece nutrientes e oxigênio à medular do rim. Em virtude de sua disposição em alça, os vasos retos não alteram o gradiente de hipertonicidade da medular.

Figura 19.23 Representação esquemática de um lobo renal, em que se observam finos ramos da circulação arterial e venosa do rim. Os vasos arciformes correm no limite entre a cortical e a medular.

Os capilares da parte superficial da cortical reúnem-se para formar as **veias estreladas**, assim chamadas por seu aspecto quando observadas na superfície do rim. As veias estreladas se unem às **interlobulares** e estas vão formar as **veias arciformes**, que dão origem às **veias interlobares**.

As veias interlobares convergem para formar a veia renal, pela qual o sangue sai de cada um dos rins.

Interstício renal

O espaço entre os néfrons e os vasos sanguíneos e linfáticos se chama **interstício renal**. O interstício é muito escasso na cortical, mas aumenta na medular (Figuras 19.17 e 19.18). O interstício contém pequena quantidade de tecido conjuntivo, com fibroblastos, algumas fibras colágenas e, principalmente na medula, uma substância fundamental muito hidratada e rica em proteoglicanos. No interstício da medula existem células secretoras chamadas **células intersticiais**, que contêm gotículas lipídicas no citoplasma e participam da produção de prostaglandinas e prostaciclinas. As células do interstício da cortical renal produzem 85% da **eritropoetina** do organismo, um hormônio glicoproteico que estimula a produção de eritrócitos pelas células da medula óssea. O fígado sintetiza os restantes 15% da eritropoetina necessária para o bom funcionamento do eríton. A lesão dos rins pode levar a uma profunda anemia decorrente da deficiência de eritropoetina, pois o fígado não tem capacidade de suprir, sozinho, as necessidades do organismo.

Figura 19.24 Fotomicrografia que mostra os principais componentes do ureter: camada interna de epitélio de transição, camada de tecido conjuntivo muito vascularizado, camada de músculo liso e camada externa de tecido conjuntivo. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Pequeno aumento.)

Bexiga e vias urinárias

A bexiga e as vias urinárias armazenam a urina formada pelos rins por algum tempo e a conduzem para o exterior. Os cálices, a pélvis, o ureter e a bexiga têm a mesma estrutura básica, embora a parede se torne gradualmente mais espessa no sentido da bexiga (Figuras 19.24 e 19.25).

A mucosa é formada por um epitélio de transição e por uma lâmina própria de tecido conjuntivo que varia do frouxo ao denso (Figura 19.25).

As células mais superficiais do epitélio de transição são responsáveis pela barreira osmótica entre a urina e os fluidos teciduais. Nestas células, a membrana plasmática em contato com a urina é especializada, apresentando placas espessas separadas por faixas de membrana mais delgada. Quando a bexiga se esvazia, a membrana se dobra nas regiões delgadas, e as placas espessas se invaginam e se enrolam, formando vesículas fusiformes, que permanecem próximo à superfície celular. Ao se encher novamente, sua parede se distende e ocorre um processo inverso, com transformação das vesículas citoplasmáticas fusiformes em placas que se inserem na membrana, aumentando a superfície das células. Esta membrana plasmática especial é sintetizada no complexo de Golgi e tem uma composição química peculiar: os cerebrosídeos constituem o principal componente da fração dos lipídios polares.

A túnica muscular é formada por uma camada longitudinal interna e uma circular externa. A partir da porção inferior do ureter aparece uma camada longitudinal externa. Essas camadas musculares são mal definidas. Na parte proximal da uretra, a musculatura da bexiga forma o seu esfíncter interno.

O ureter atravessa a parede da bexiga obliquamente, de modo que se forma uma válvula que impede o refluxo de urina. A parte do ureter colocada na parede da bexiga mostra apenas músculo longitudinal, cuja contração abre a válvula e facilita a passagem de urina do ureter para a bexiga.

As vias urinárias são envolvidas externamente por uma membrana adventícia, exceto a parte superior da bexiga, que é coberta por membrana serosa (peritônio).

Uretra

É um tubo que transporta a urina da bexiga para o exterior no ato da micção. No sexo masculino, a uretra dá passagem ao esperma durante a ejaculação. No sexo feminino, é um órgão exclusivamente do aparelho urinário.

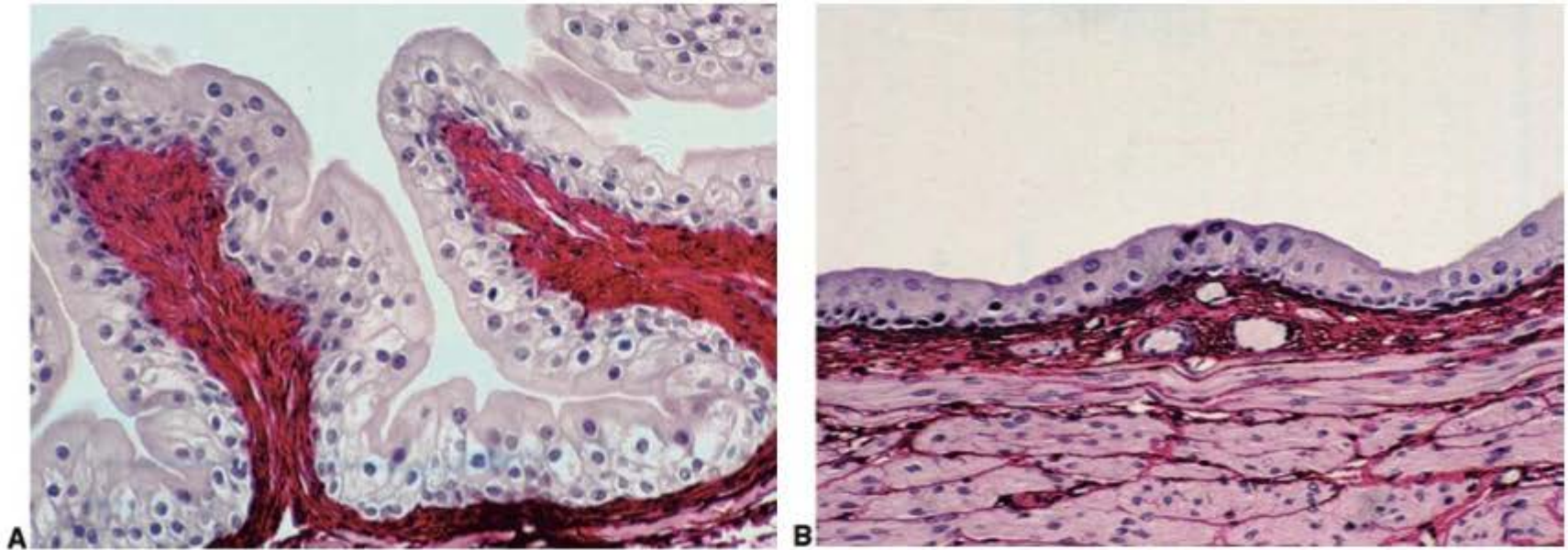



Figura 19.25 Fotomicrografias que mostram a estrutura do epitélio de transição quando a bexiga urinária está vazia (**A**) e quando está cheia (**B**). Na bexiga cheia de urina, as células deslizam umas sobre as outras, tornando o epitélio mais delgado, à medida que aumenta a capacidade da bexiga. Em **B**, notam-se feixes de fibras musculares lisas separadas por tecido conjuntivo com feixes de fibras colágenas. (Picrosirius-hematoxilina. Médio aumento.)

A **uretra masculina** é formada pelas porções: (1) prostática, (2) membranosa e (3) cavernosa ou peniana. A prostática (Capítulo 21) situa-se muito próximo à bexiga e no interior da próstata. Os ductos que transportam a secreção da próstata abrem-se na uretra prostática. Na parte dorsal da uretra prostática há uma elevação que provoca saliência para o interior da uretra, o ***verumontanum***. No ápice do *verumontanum* abre-se um tubo cego, sem função conhecida: o **utrículo prostático**. Nos lados do *verumontanum* abrem-se os dois **ductos ejaculadores**, pelos quais passa o esperma. A uretra prostática é revestida por epitélio de transição.

A uretra membranosa tem apenas 1 cm de extensão e é revestida por epitélio pseudoestratificado colunar. Nessa parte da uretra existe um esfíncter de músculo estriado: o **esfíncter externo da uretra**.

A uretra cavernosa localiza-se no corpo cavernoso do pênis. Próximo à sua extremidade externa, o lúmen da uretra cavernosa dilata-se, formando a **fossa navicular**. O epitélio da uretra cavernosa é pseudoestratificado colunar, com áreas de epitélio estratificado pavimentoso.

As **glândulas de Littré** são do tipo mucoso e se encontram em toda a extensão da uretra, porém predominam na uretra peniana.

Algumas dessas glândulas têm suas porções secretoras diretamente ligadas ao epitélio de revestimento da uretra, enquanto outras contêm ductos excretores.

A **uretra feminina** é um tubo de 4 a 5 cm de comprimento, revestido por epitélio plano estratificado, com áreas de epitélio pseudoestratificado colunar. Próximo à sua abertura no exterior, a uretra feminina contém um esfíncter de músculo estriado, o **esfíncter externo da uretra**.

▶ Bibliografia

Barger AC, Herd JA: The renal circulation. *N Engl J Med* 1971;**284**:482.

Bulger RE, Dobyan DC: Recent advances in renal morphology. *Annu Rev Physiol* 1982;**44**:147.

Farquhar MG: The glomerular basement membrane: A selective macromolecular filter. In: *Cell Biology of Extracellular Matrix*. Hay E (editor), 1981. Plenum Press.

Friis UG: Exocytosis and endocytosis in juxtaglomerular cells. *Acta Physiol Scand* 2001;**168**:95.

Ganong WF: Formation and excretion of urine. In: *Review of Medical Physiology*, 21th ed, 2001. McGraw-Hill.

Haas M *et al.*: Thin glomerular basement membrane nephropathy. Incidence in 3471 consecutive renal biopsies examined by electron microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 2006;**130**:699.

Hicks RM: The mammalian urinary bladder: An accommodating organ. *Biol Rev* 1975;**50**:215.

Liapis H *et al.*: Histopathology, ultrastructure, and clinical phenotypes in thin glomerular basement membrane disease variants. *Human Pathol* 2002;**33**:836.

Maunsbach AB, Olsen TS, Christensen EI (editors): *Functional Ultrastructure of the Kidney*, 1981. Academic Press.

Sato S *et al.* Identification of an electron densification of the glomerular basement membrane in renal biopsy specimens. *Med Electron Microsc* 2003;**36**:106.

Staehelin LA *et al.*: Luminal plasma membrane of the urinary bladder. 1. Threedimensional reconstruction from freeze-etch images. *J Cell Biol* 1972;**53**:73.

20 Glândulas Endócrinas

▸ Hormônios

Hormônios são moléculas que agem como sinalizadores químicos. Eles são liberados por células especializadas chamadas endócrinas, porque secretam "para dentro", ao contrário das células de glândulas exócrinas, cuja secreção é levada por meio de ductos excretores a uma cavidade ou à superfície do corpo. Células endócrinas comumente se unem formando **glândulas endócrinas**, em que se organizam geralmente sob forma de cordões celulares. Uma exceção notável é a glândula tireoide, cujas células são organizadas como pequenas esferas, chamadas folículos. Além das glândulas endócrinas, há muitas células endócrinas isoladas, como as células endócrinas encontradas no trato digestivo.

As células endócrinas estão sempre muito próximas de capilares sanguíneos, que recebem os hormônios secretados e os distribuem pelo organismo, diluídos no plasma. Muitos hormônios, portanto, agem distantes do seu local de secreção. Há, no entanto, células endócrinas que produzem hormônios que agem a uma distância curta, um tipo de controle chamado **parácrino**. Esses hormônios podem chegar ao seu local de ação por meio de curtos trechos de vasos sanguíneos. Um bom exemplo de controle parácrino é o da gastrina, liberada pelas células G localizadas principalmente na região do piloro no estômago. A gastrina alcança as glândulas fúndicas do estômago por vasos sanguíneos, estimulando a produção de ácido clorídrico.

Outro modo de controle é o **justácrino**, no qual uma molécula é liberada na matriz extracelular, difunde-se por essa matriz e atua em células situadas a uma distância muito curta de onde foram liberadas. A inibição de secreção de insulina em ilhotas de Langerhans pela ação de somatostatina produzida por células da mesma ilhota é um exemplo de controle justácrino. No controle chamado de **autócrino**, as células podem produzir moléculas que agem nelas próprias ou em células do mesmo tipo. O fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) produzido por vários tipos celulares pode agir nas mesmas células que o produziram.

Os tecidos e órgãos nos quais os hormônios atuam são chamados tecidos-alvo ou órgãos-alvo. Esses reagem aos hormônios porque as suas células têm receptores que reconhecem especificamente determinados hormônios e só a eles respondem. Por esse motivo, os hormônios podem circular no sangue sem influenciar indiscriminadamente todas as células do corpo. Outra vantagem da existência de receptores é a capacidade de resposta das células-alvo aos respectivos hormônios, mesmo se esses estiverem no sangue em concentrações muito pequenas, o que normalmente acontece. As próprias células endócrinas também podem ser células-alvo de outras glândulas endócrinas. Deste modo, o organismo pode controlar a secreção de hormônios por um mecanismo de retroalimentação (*feedback*) e manter níveis hormonais plasmáticos adequados dentro de limites muito precisos.

▸ Hipófise

A **hipófise** ou **pituitária** é um pequeno órgão que pesa cerca de 0,5 g no adulto e cujas dimensões são cerca de 10 × 13 × 6 mm. Localiza-se em uma cavidade do osso esfenoide – a ***sella turcica*** – que é um importante ponto de referência radiológico. A hipófise se liga ao hipotálamo, situado na base do cérebro, por um pedículo que é a ligação entre a hipófise e o sistema nervoso central.

Ela tem origem embriológica dupla: nervosa e ectodérmica. A porção de origem nervosa se desenvolve pelo crescimento do assoalho do diencéfalo em direção caudal (Figura 20.1) e a porção ectodérmica da hipófise se desenvolve a partir de um trecho do ectoderma do teto da boca primitiva que cresce em direção cranial formando a **bolsa de Rathke**. Uma constrição na base dessa bolsa acaba separando-a da cavidade bucal. Ao mesmo tempo, a parede anterior da bolsa de Rathke se espessa, diminuindo o tamanho da cavidade da bolsa, que se torna reduzida a uma pequena fissura. A porção originada do diencéfalo mantém continuidade com o sistema nervoso, constituindo o pedículo da glândula.

Em razão de sua origem embriológica dupla, a hipófise consiste, na realidade, em duas glândulas: a **neuro-hipófise** e a **adeno-hipófise**, unidas anatomicamente e tendo funções diferentes, porém inter-relacionadas. A **neuro-hipófise**, a porção de origem nervosa, consta de uma porção volumosa – a ***pars nervosa*** –, e do seu pedículo de fixação – o **infundíbulo** –, que se continua com o **hipotálamo** (Figuras 20.1 e 20.2).

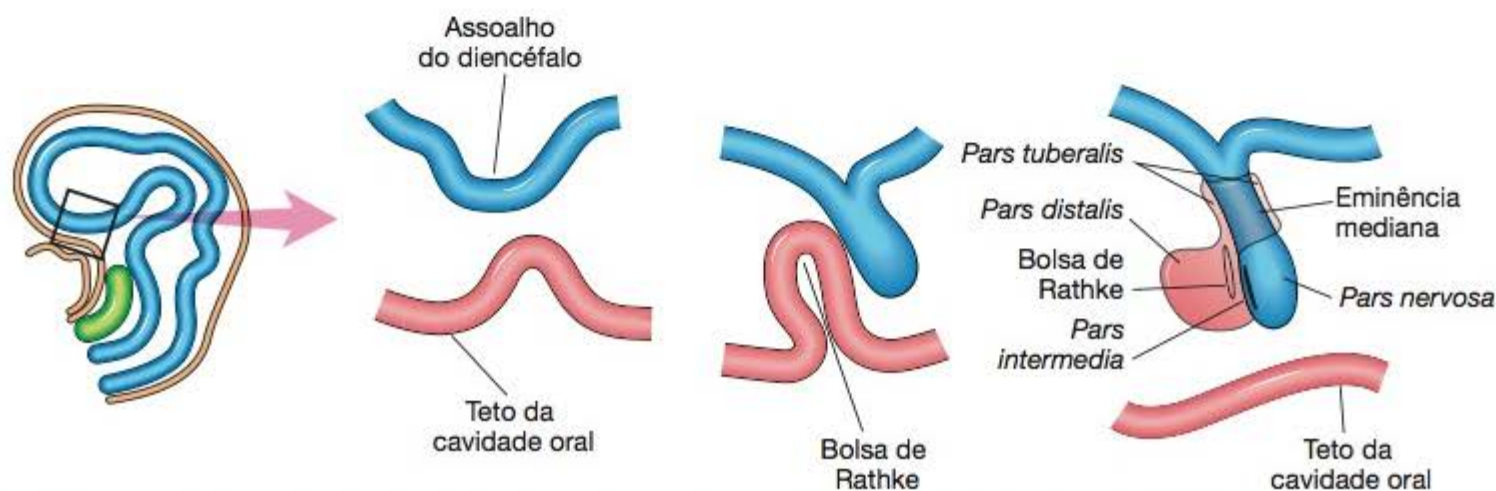



Figura 20.1 Desenvolvimento embrionário da adeno-hipófise e da neuro-hipófise a partir do ectoderma do teto da cavidade oral e do assoalho do diencéfalo.

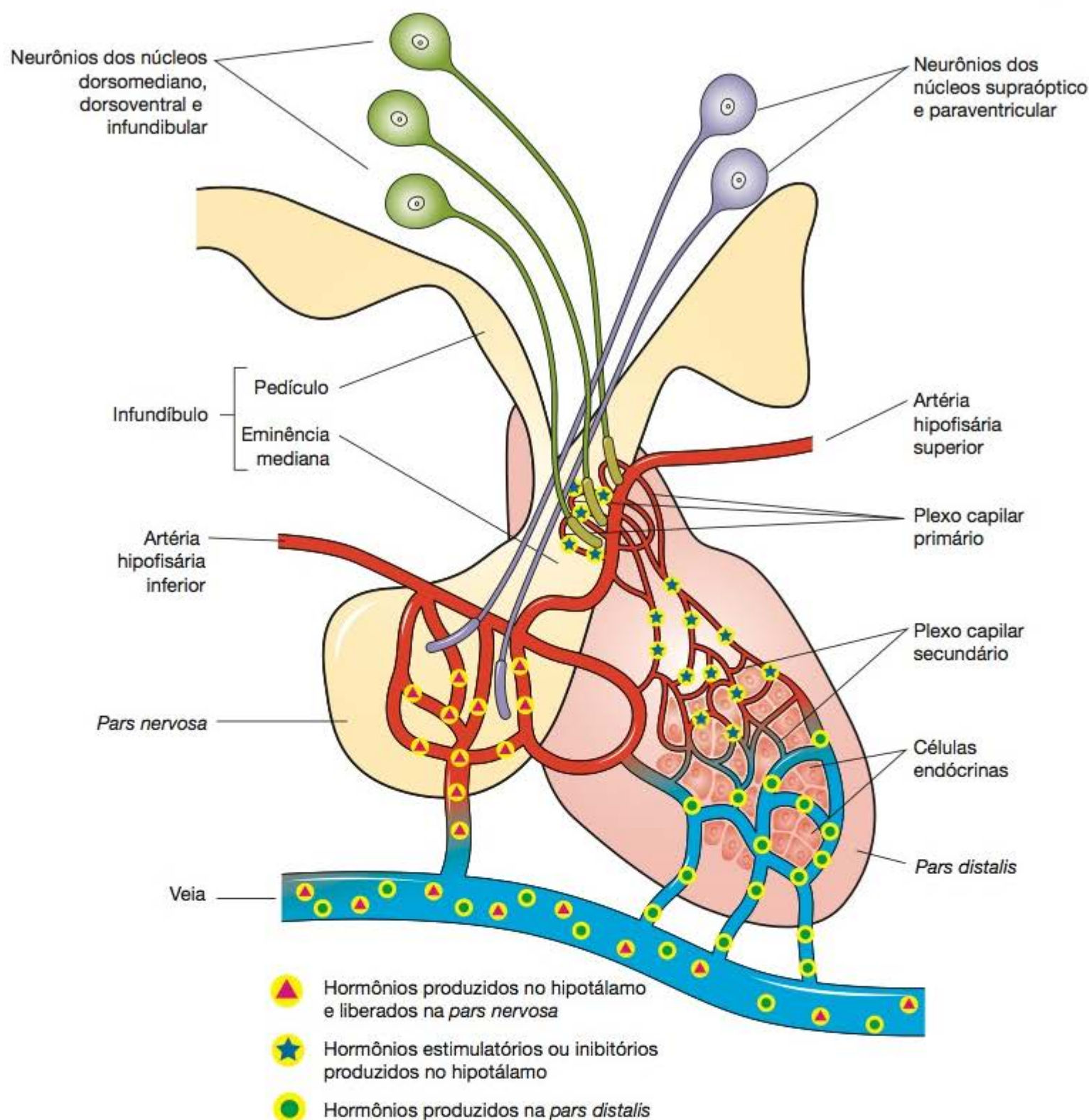



Figura 20.2 O sistema hipotálamo-hipofisário com sua vascularização e locais de produção, armazenamento e liberação de hormônios.

A porção originada do ectoderma – a **adeno-hipófise** – não tem conexão anatômica com o sistema nervoso. É subdividida em três porções (Figuras 20.1 e 20.2): a primeira e mais volumosa é a ***pars distalis*** ou **lobo anterior** (Figura 20.3); a segunda é a porção cranial que abraça o infundíbulo, denominada ***pars tuberalis*** (Figura 20.1); a terceira, denominada ***pars intermedia***, é uma região rudimentar na espécie humana, intermediária entre a neuro-hipófise e a *pars distalis*, separada desta última pela fissura restante da cavidade da bolsa de Rathke (Figura 20.3). Ao conjunto de *pars nervosa* e *pars intermedia* também se dá o nome de **lobo posterior** da hipófise.

A glândula é revestida por uma **cápsula** de tecido conjuntivo, contínua com a rede de fibras reticulares que suporta as células do órgão.

Suprimento sanguíneo

A *pars distalis* é responsável pela secreção de hormônios que controlam outros órgãos endócrinos importantes. Para entender bem o controle da secreção de hormônios pela *pars distalis* é necessário conhecer o suprimento sanguíneo da hipófise como um todo. Ele é feito por dois grupos de artérias originadas das artérias carótidas internas: as **artérias hipofisárias superiores**, direita e esquerda, irrigam a eminência mediana e o infundíbulo; as **artérias hipofisárias inferiores**, direita e esquerda, irrigam principalmente a neuro-hipófise, mas enviam alguns ramos para o pedículo da hipófise.

No infundíbulo as artérias hipofisárias superiores formam um **plexo capilar primário** (Figura 20.2), cujas células endoteliais são fenestradas. Os capilares do plexo pri-

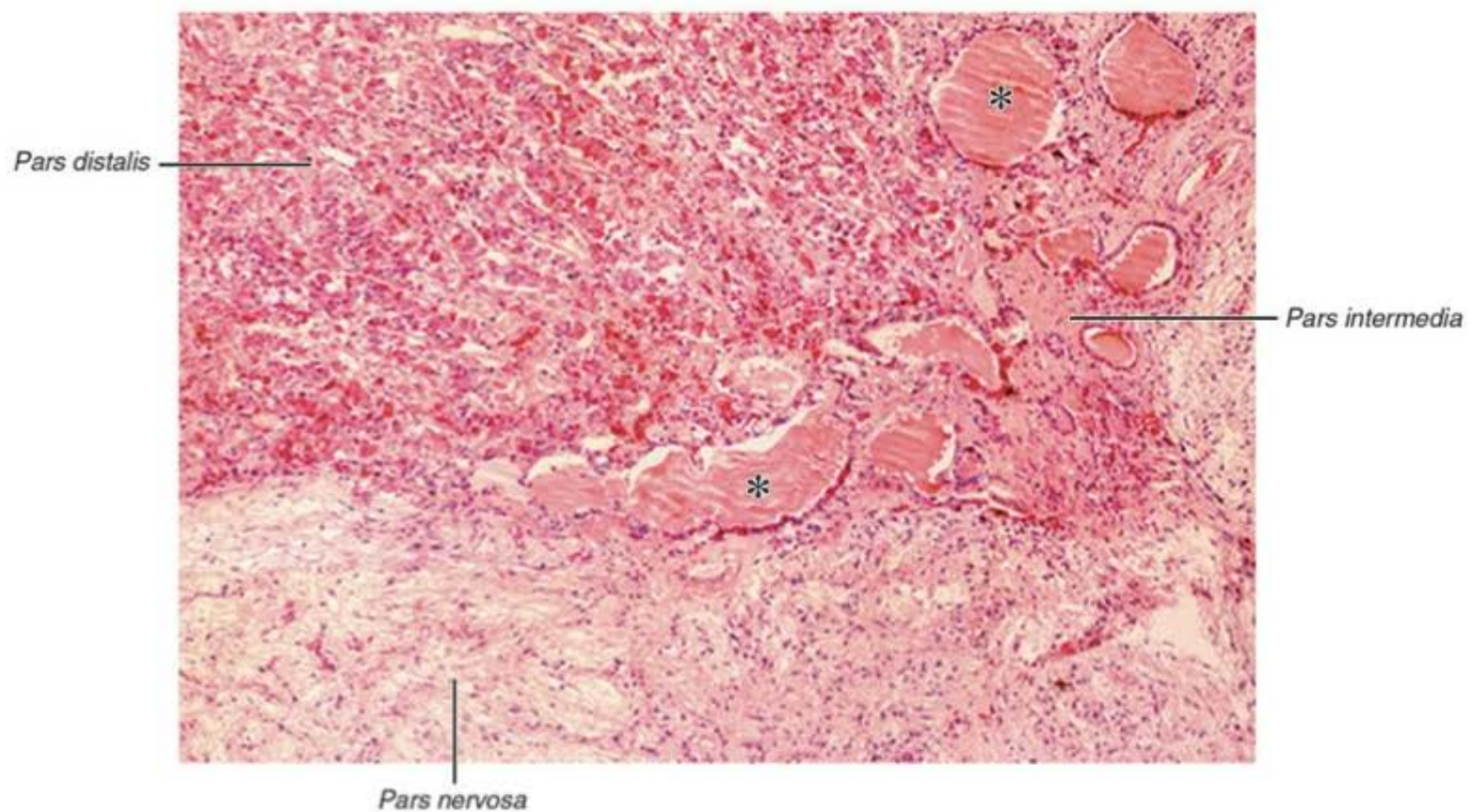



Figura 20.3 Corte de hipófise mostrando a *pars nervosa*, a *pars intermedia* e a *pars distalis*. Os asteriscos indicam alguns folículos da *pars intermedia*. (Fotomicrografia. Pequeno aumento. HE.)

mário se reúnem para formar vênulas e pequenos vasos que se encaminham para a *pars distalis*, onde se ramificam novamente, formando um extenso **plexo capilar secundário** (Figura 20.2).

Há, portanto, dois sistemas venosos em cascata, o que caracteriza um sistema porta, denominado **sistema porta-hipofisário**. O suprimento sanguíneo da *pars distalis* é feito, portanto, de sangue vindo principalmente do infundíbulo através do sistema porta-hipofisário e em escala muito menor de alguns ramos das artérias hipofisárias inferiores.

Através desse sistema vascular vários neuro-hormônios produzidos no hipotálamo são levados diretamente do infundíbulo à *pars distalis*, controlando a função de suas células. O sangue venoso desse sistema sai por diversas veias hipofisárias.

Sistema hipotálamo-hipofisário

Em virtude de sua origem embriológica e de seu sistema porta-hipofisário, a hipófise mantém com o hipotálamo importantes relações anatômicas e funcionais. Por essa razão esse conjunto de estruturas é denominado **sistema hipotálamo-hipofisário**.

Há no sistema hipotálamo-hipofisário pelo menos três locais em que são produzidos diferentes grupos de hormônios:

- Peptídios produzidos por agregados de neurônios secretores situados no hipotálamo, nos núcleos supraópticos e paraventriculares. Os hormônios produzidos nos corpos celulares desses neurônios são transportados ao longo dos seus axônios e acumulados nas terminações destes axônios, situadas na *pars nervosa* da neuro-hipófise (Figura 20.2). Quando estimulados, esses neurônios liberam a secreção que se difunde pelo meio extracelular e entra em capilares sanguíneos da neuro-hipófise. Esses capilares originam vênulas e veias que acabam distribuindo os hormônios pelo corpo
- Peptídios produzidos por neurônios secretores dos núcleos dorsomediano, dorsoventral e infundibular do hipotálamo. Esses hormônios são levados ao longo dos axônios até suas terminações na eminência mediana, onde são armazenados. Quando liberados os hormônios entram nos capilares que formam o plexo capilar primário na eminência mediana e são transportados para a *pars distalis* por vasos que comunicam o plexo capilar primário com o plexo secundário (Figura 20.2). Esses hormônios controlam a secreção de hormônios da *pars distalis*
- Proteínas e glicoproteínas produzidas por células da *pars distalis*. Esses hormônios entram nos vasos que formam o segundo trecho do sistema porta-hipofisário, o plexo capilar secundário. Deste plexo são transportados por veias e são distribuídos pela circulação sanguínea (Figura 20.2).

Adeno-hipófise

Pars distalis

A *pars distalis* representa em torno de 75% da massa da hipófise. É formada por cordões e ilhas de células epiteliais cuboides ou poligonais produtoras de hormônios (Figuras 20.3 e 20.4). Os hormônios produzidos pelas células secretoras são armazenados em grânulos de secreção (Figuras 20.5 e 20.6).

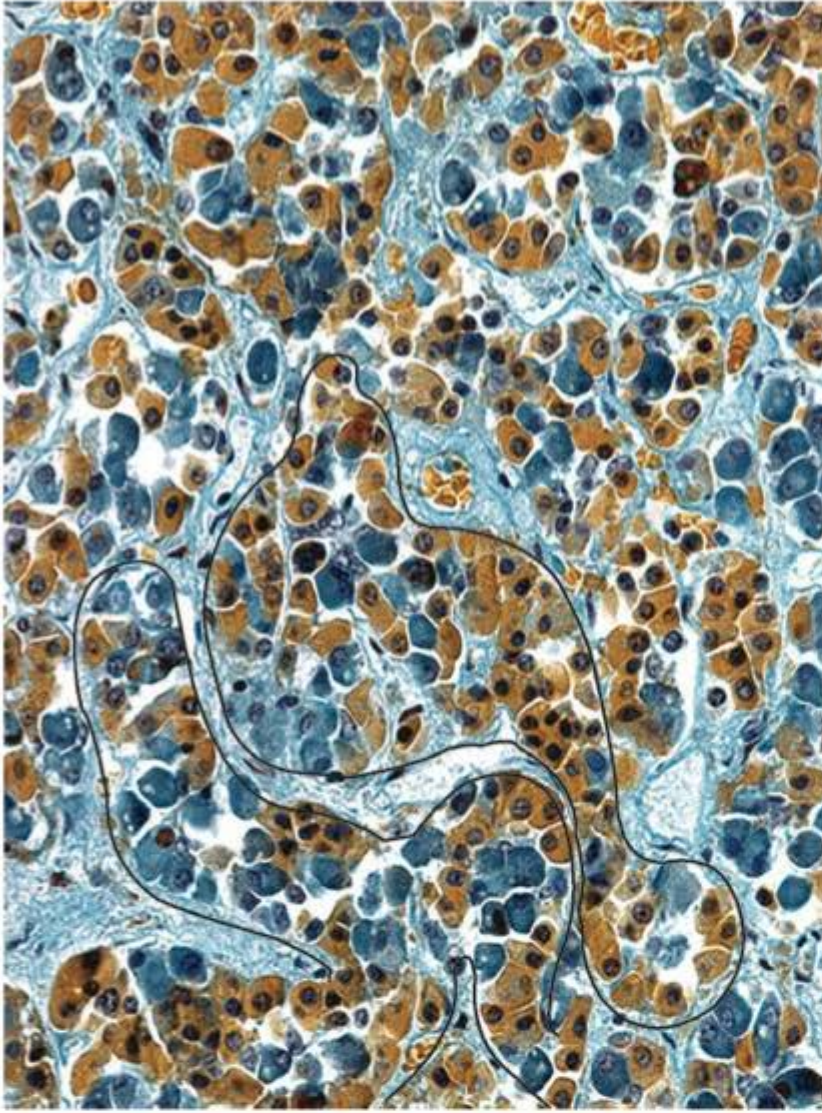



Figura 20.4 Na *pars distalis* as células endócrinas são organizadas em cordões ou ilhas. Dois desses cordões estão assinalados. As células acidófilas estão coradas em amarelo e as basófilas, em azul. (Fotomicrografia. Pequeno aumento. Tricrômico de Mallory.)

Há na *pars distalis* um tipo de célula que se supõe não ser secretora. São as **células foliculoestelares** que constituem cerca de 10% das células desta região da adeno-hipófise. Elas têm muitos prolongamentos, os quais estabelecem contato com outras células do mesmo tipo por meio de junções intercelulares: desmossomos e junções comunicantes. A função dessas células, que estabelecem redes em torno das células secretoras, ainda não é totalmente conhecida.

Entre os cordões e ilhas de células há muitos capilares sanguíneos (que pertencem ao plexo capilar secundário do sistema porta-hipofisário). Os poucos fibroblastos dessa região produzem fibras reticulares que sustentam os cordões de células.

Células secretoras da pars distalis

A *pars distalis* secreta vários hormônios, fatores de crescimento e citocinas. Pelo menos seis importantes hormônios são produzidos, porém só três tipos de células costumam ser reconhecidos por colorações rotineiras. Essas células são classificadas em **cromófobas** (pouco coradas) e **cromófilas** (contêm grânulos bem corados).

As células cromófilas são constituídas de dois subtipos, as **acidófilas** e as **basófilas**, de acordo com sua afinidade por corantes ácidos ou básicos (Figuras 20.4 e 20.6). As células cromófobas têm poucos grãos (ou nenhum) de secreção e são mais difíceis de serem reconhecidas que as células cromófilas. É possível que algumas das cromófobas sejam células cromófilas degranuladas ou que possam ser células-tronco da adeno-hipófise, pois sabe-se que há renovação celular nesta glândula.

Embora muitos corantes tenham sido desenvolvidos em tentativas de correlacionar que hormônios são secretados

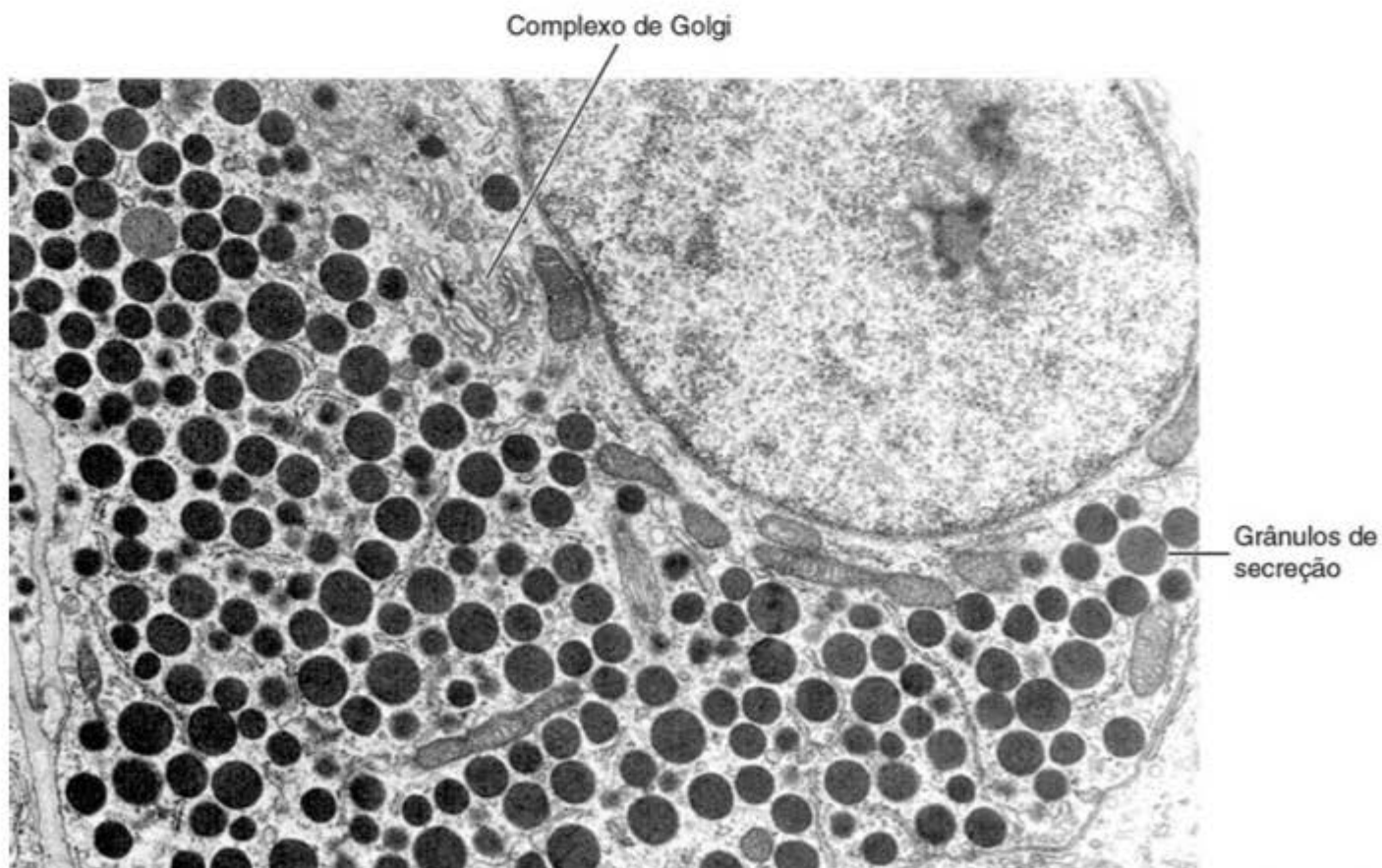



Figura 20.5 Célula somatotrófica da *pars distalis*. Observe os numerosos grânulos de secreção, longas mitocôndrias, cisternas de retículo endoplasmático granuloso e complexo de Golgi. (Elétron-micrografia. Médio aumento.)

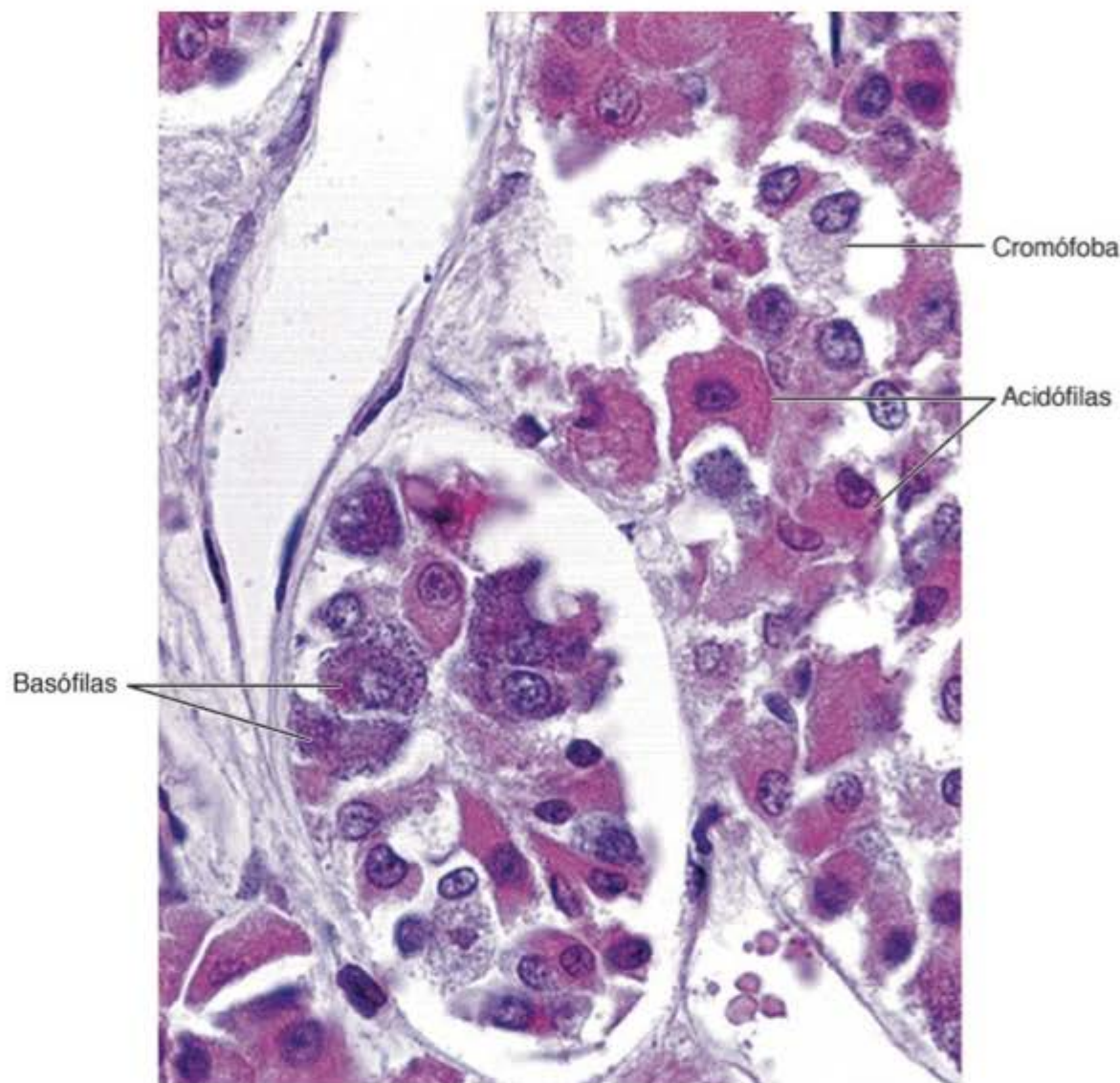



Figura 20.6 Alguns corantes permitem uma distinção melhor dos grãos de secreção das células cromófilas (acidófilas e basófilas) da *pars distalis*. Observe dois capilares sanguíneos: *em cima à esquerda* e *embaixo à direita*. (Fotomicrografia. Tricrômico de Gomori. Grande aumento.)

por quais células, a imunocitoquímica e a hibridização *in situ* são atualmente as melhores técnicas utilizadas para reconhecer essas células. Por essas técnicas é possível distinguir cinco tipos principais de células secretoras, sendo que quatro tipos produzem um único hormônio cada, e um tipo (células gonadotrópicas) produz dois. A Tabela 20.1 resume as funções das células secretoras e as ações de seus hormônios.

Controle funcional da pars distalis

O padrão de secreção de vários hormônios produzidos na *pars distalis* não é contínuo, porém pulsátil, por picos de secreção. Além disso, a secreção de vários deles obedece a um ritmo circadiano, isto é, varia nas diferentes horas do dia e da noite. O pico de secreção de ACTH, por exemplo, ocorre entre 6 h e 8 h, depois diminui até alcançar seu valor mínimo em torno de meia-noite.

Tabela 20.1 ▪ Células secretoras da *pars distalis* da hipófise e seus hormônios.

Célula	Proporção aproximada (%)	Hormônio produzido	Principais atividades fisiológicas
Somatotrópica	50	Hormônio de crescimento ou somatotropina (GH)	Promove o crescimento de ossos longos e age no metabolismo em muitos locais do organismo via somatomedinas (IGF-1) sintetizadas no fígado e em outros locais
Mamotrópica ou lactotrópica	15	Prolactina (PRL)	Desenvolvimento da glândula mamária durante a gestação e estimula secreção de leite
Gonadotrópica	10	Hormônio foliculoestimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH)	FSH promove crescimento de folículos ovarianos e secreção de estrógeno nas mulheres e estimula espermatogênese nos homens LH promove ovulação e secreção de progesterona nas mulheres e estímulo às células de Leydig e secreção de andrógenos nos homens
Tireotrópica	5	Hormônio estimulante da tireoide ou tireotropina (TSH)	Estimula síntese e secreção de hormônio tireoidiano
Corticotrópica	15	Produtos da clivagem da pró-opiomelanocortina (POMC): hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e hormônio melanotrópico (α-MSH)	ACTH estimula secreção de glicocorticoides no córtex adrenal; MSH estimula produção de melanina

As atividades das células da *pars distalis* são controladas por vários mecanismos. Um deles é representado por hormônios peptídicos produzidos pelos agregados de células neurossecretoras dos núcleos dorsomediano, dorsoventral e infundibular do hipotálamo (Tabela 20.2). Esses hormônios são armazenados nos terminais axônicos situados na eminência mediana e, após sua liberação, são transportados à *pars distalis* pelo plexo capilar, também situado na eminência mediana (Figura 20.2). A maioria desses hormônios, chamados hormônios **hipofisiotrópicos** ou **hormônios liberadores hipotalâmicos** (*hypothalamic releasing hormones*), são estimuladores da secreção por células da *pars distalis* e dois deles inibem a liberação de hormônios na *pars distalis* (Tabela 20.2).

O hipotálamo ocupa uma posição muito estratégica no corpo, pois recebe inervação de várias partes do encéfalo e (entre outras funções) controla a hipófise e, consequentemente, um número muito grande de atividades do organismo. Dessa maneira, muitos estímulos externos, assim como também estímulos formados no cérebro, podem afetar a função da hipófise e, por conseguinte, a função de muitos tecidos e órgãos (Figura 20.7).

Um segundo mecanismo de controle é representado pelos hormônios produzidos por várias glândulas endócrinas, os quais agem sobre a liberação de peptídios da eminência mediana e sobre a função das próprias células da *pars distalis*. Dessa maneira, os níveis plasmáticos de hormônios de várias glândulas endócrinas controlam por retroalimentação negativa a sua própria secreção. Utilizando a tireoide como exemplo, a Figura 20.8 ilustra os mecanismos de controle, mostrando a cadeia complexa de eventos que controla a liberação de hormônios da tireoide.

Um terceiro tipo de controle sobre a hipófise pode ser exemplificado por moléculas como a inibina e a activina, que são peptídios da família do *transforming growth factor* β (TGF-β) produzidos nas gônadas e que controlam a secreção de FSH. Todos esses mecanismos possibilitam um controle apurado da secreção pela *pars distalis*.

Pars tuberalis

A *pars tuberalis* é uma região em forma de funil que cerca o infundíbulo da neuro-hipófise (Figura 20.1). É uma região importante em animais que mudam seus hábitos em função da estação do ano (p. ex., animais que hibernam) por meio do controle da produção de prolactina.

Pars intermedia

A *pars intermedia*, que se localiza na porção dorsal da antiga bolsa de Rathke (Figuras 20.1 e 20.3), em humanos adultos é uma região rudimentar composta de cordões e folículos de células fracamente basófilas que contêm pequenos grânulos de secreção. Em peixes e anfíbios, contém células melanotrópicas que produzem várias substâncias, entre as quais o hormônio estimulante de melanócitos que regula a produção de melanina.

▶ Neuro-hipófise

A neuro-hipófise consiste na *pars nervosa* e no infundíbulo. A *pars nervosa*, diferentemente da adeno-hipófise, não contém células secretoras. Apresenta um tipo específico de célula glial muito ramificada, chamada **pituícito** (Figura 20.9). O componente mais importante da *pars nervosa* é formado por cerca de 100 mil axônios não mielinizados de neurônios secretores cujos corpos celulares estão situados nos núcleos supraópticos e paraventriculares (Figura 20.2).

Os neurônios secretores têm todas as características de neurônios típicos, inclusive a habilidade de liberar um potencial de ação, mas têm corpos de Nissl muito desenvolvidos relacionados com a produção de neurossecreção.

A neurossecreção (que pode ser observada por colorações especiais como a hematoxilina crômica de Gomori) é transportada ao longo dos axônios e se acumula nas suas extremidades, situadas na *pars nervosa*. Seus depósitos formam estruturas conhecidas como corpos de Herring, visíveis ao

Tabela 20.2 • Hormônios produzidos no hipotálamo.*

Hormônio	Função
Liberados na eminência mediana	
Hormônio liberador de tireotropina (TRH)	Estimula a liberação de tireotropina e de prolactina
Hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)	Estimula a liberação de FSH e de LH
Somatostatina (SST)	Inibe a liberação de hormônio de crescimento
Hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH)	Estimula a liberação de hormônio de crescimento
Dopamina ou hormônio inibidor de prolactina	Inibe a liberação de prolactina
Hormônio liberador de corticotropina (CRH)	Estimula a liberação de lipotropina B e corticotropina
Liberados na *pars nervosa*	
Hormônio	**Função**
Vasopressina ou hormônio antidiurético (ADH)	Aumenta a permeabilidade de túbulos coletores do rim à água e promove contração de musculatura lisa de vasos sanguíneos
Ocitocina	Promove a contração da musculatura lisa do útero e das células mioepiteliais da glândula mamária

*Os hormônios liberados na eminência mediana são recolhidos por capilares sanguíneos e transportados para a *pars distalis*, onde influenciam suas células. Os hormônios liberados na *pars nervosa* são recolhidos por capilares sanguíneos e distribuídos pela circulação geral.

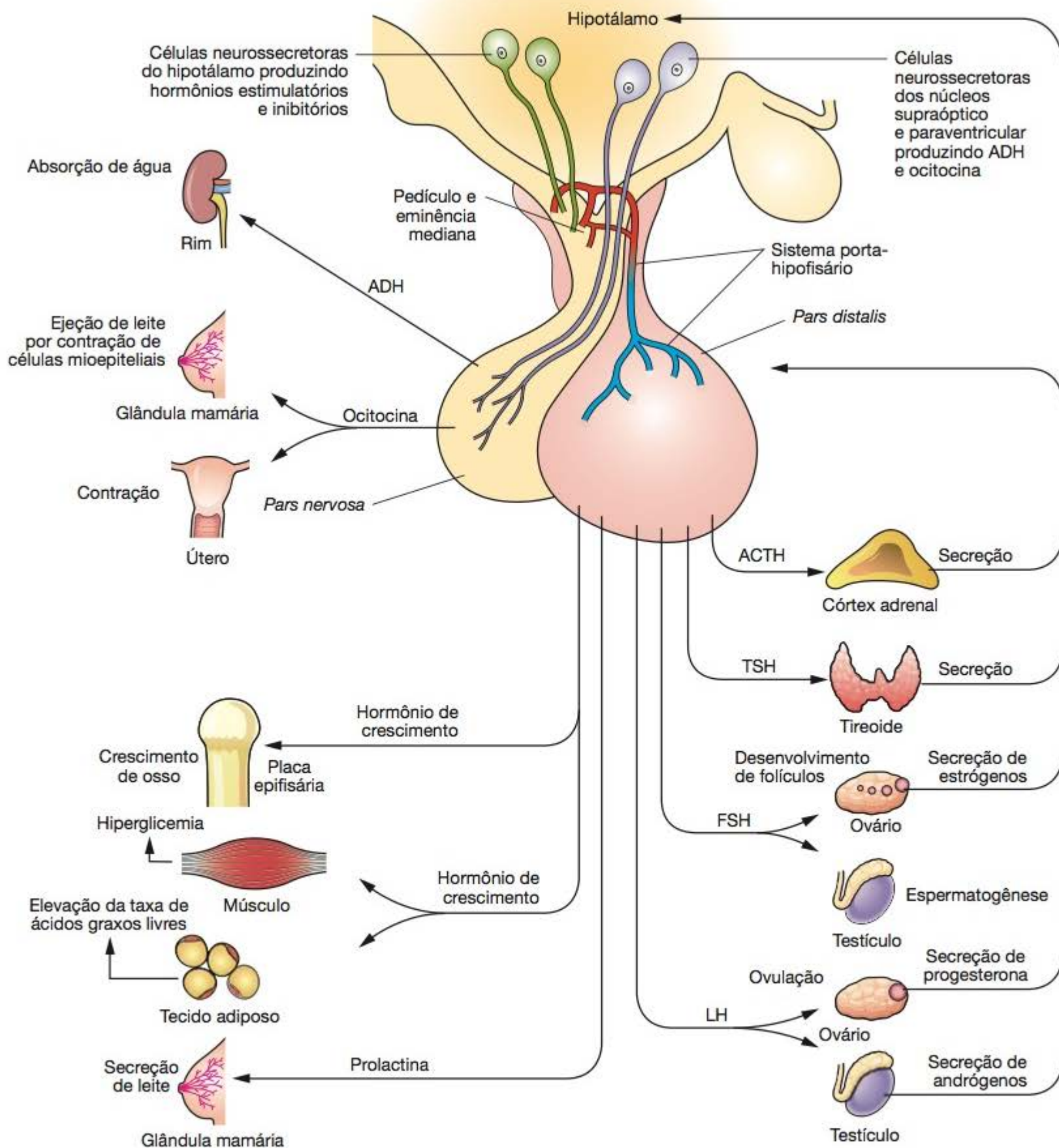



Figura 20.7 Efeitos dos vários hormônios da hipófise em órgãos-alvo e alguns mecanismos de retroalimentação que controlam a sua secreção. Para abreviações, ver Tabelas 20.1 e 20.2.

microscópio de luz (Figura 20.9). Quando os grânulos são liberados, a secreção entra nos capilares sanguíneos fenestrados que existem em grande quantidade na *pars nervosa*, e os hormônios são distribuídos pela circulação geral.

Essa neurossecreção armazenada na *pars nervosa* consiste em dois hormônios, ambos peptídios cíclicos compostos de nove aminoácidos. A composição de aminoácidos desses dois hormônios é ligeiramente diferente, resultando em funções muito diferentes. Cada um desses hormônios – a **ocitocina** e a **vasopressina-arginina**, também chamada **hormônio antidiurético** (ADH) – é unido a uma proteína chamada neurofisina. O complexo hormônio-neurofisina é sintetizado como um único longo peptídio, e por proteólise há a liberação do hormônio de sua proteína de ligação.

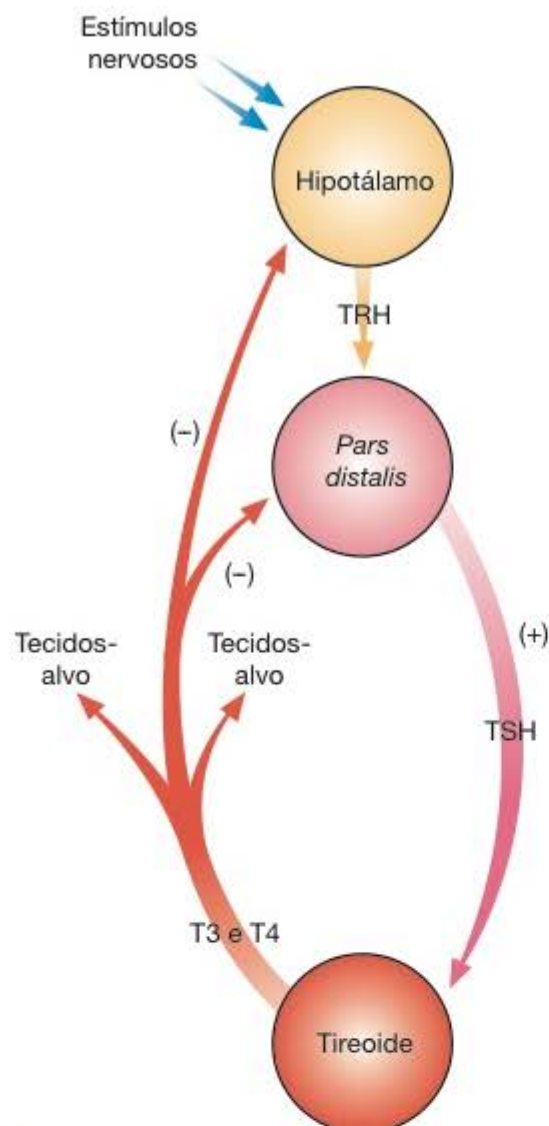



Figura 20.8 Relação entre o hipotálamo, a hipófise e a tireoide. O hormônio liberador de tireotropina (TRH) promove a secreção de tireotropina (TSH), que estimula a síntese e a secreção dos hormônios tireoidianos T3 e T4. Esses hormônios agem sobre tecidos e órgãos-alvo e, além disso, inibem a secreção de TRH e de TSH.

Figura 20.9 *Pars nervosa* da hipófise. A maior parte da imagem é constituída de axônios. Podem ser vistos alguns corpos de Herring que são terminais de axônios onde se acumula secreção. Os núcleos são, em sua maioria, de pituícitos. Observam-se algumas hemácias (em verde) dentro de capilares sanguíneos. (Fotomicrografia. Tricrômico de Mallory. Grande aumento.)

Embora haja alguma sobreposição, as fibras de núcleos supraópticos estão relacionadas principalmente com a secreção de vasopressina, enquanto a maioria das fibras dos núcleos paraventriculares está envolvida com a secreção de ocitocina.

Ações dos hormônios da neuro-hipófise

A vasopressina, ou hormônio antidiurético, é secretada quando a pressão osmótica do sangue aumenta. O estímulo de osmorreceptores situados no hipotálamo anterior promove a secreção em neurônios do núcleo supraóptico. Seu efeito principal é aumentar a permeabilidade dos túbulos coletores do rim à água. Como consequência, mais água sai do lúmen desses túbulos em direção ao tecido conjuntivo que os envolve, onde é coletada por vasos sanguíneos. Assim, a vasopressina ajuda a regular o equilíbrio osmótico do ambiente interno.

Em doses altas, a vasopressina promove a contração do músculo liso de vasos sanguíneos (principalmente de artérias pequenas e arteríolas), elevando a pressão sanguínea. Em contrapartida, não se sabe se a quantidade de vasopressina endógena, que circula normalmente no plasma, é suficiente para ter qualquer efeito apreciável na pressão sanguínea.

Histologia aplicada

Lesões do hipotálamo que destroem as células produtoras de ADH causam a doença diabetes insípido, caracterizada pela perda da capacidade renal de concentrar urina. Como resultado, um paciente pode eliminar até 20 ℓ de urina por dia e beber grandes quantidades de líquidos. Essa doença não tem nada a ver com o diabetes caracterizado pelo aumento da taxa de glicose no plasma.

Os tumores da hipófise são, em sua grande maioria, benignos e aproximadamente dois terços produzem hormônios, o que resulta em sintomas clínicos. Os tumores podem produzir hormônio de crescimento, prolactina, adrenocorticotropina e, menos frequentemente, hormônio tireotrófico.

Quando há produção excessiva de hormônio do crescimento na infância ou na adolescência produz-se o gigantismo, caracterizado pela grande estatura do indivíduo acometido. Quando a produção excessiva ocorre no adulto há um crescimento das extremidades (pés, mãos, mandíbula, nariz), pois as cartilagens epifisárias não existem mais. Essa condição é denominada acromegalia. A secreção deficiente de hormônio do crescimento na infância produz o nanismo hipofisário, que é uma situação em que o indivíduo apresenta baixa estatura, principalmente devido ao pequeno crescimento dos ossos longos. Essa situação pode ser corrigida pela administração de hormônio do crescimento.

O diagnóstico clínico dos tumores da adeno-hipófise pode ser confirmado por meio de métodos imunocitoquímicos, após a remoção cirúrgica do tumor.

A ocitocina estimula a contração do músculo liso da parede uterina durante o coito e durante o parto, assim como das células mioepiteliais que cercam os alvéolos e ductos das glândulas mamárias. A secreção de ocitocina é estimulada por distensão da vagina, distensão da cérvice uterina e pela amamentação, por meio de tratos nervosos que agem sobre o hipotálamo. O reflexo neuro-hormonal estimulado pela sucção dos mamilos é chamado reflexo de ejeção do leite (Figura 20.7).

▸ Adrenais

As **adrenais** são duas glândulas achatadas com forma de meia-lua, cada uma situada sobre o polo superior de cada rim (Figura 20.10). Em humanos podem também ser chamadas **suprarrenais** porque se situam sobre os rins. O tamanho das adrenais varia com a idade e as condições fisiológicas do indivíduo, e as duas glândulas de um adulto pesam cerca de 10 g.

Cortando-se o órgão a fresco, nota-se que ele é encapsulado e dividido nitidamente em duas camadas concêntricas: uma periférica espessa, de cor amarelada, denominada **camada cortical** ou **córtex adrenal**, e outra central menos volumosa, acinzentada, a **camada medular** ou **medula adrenal**.

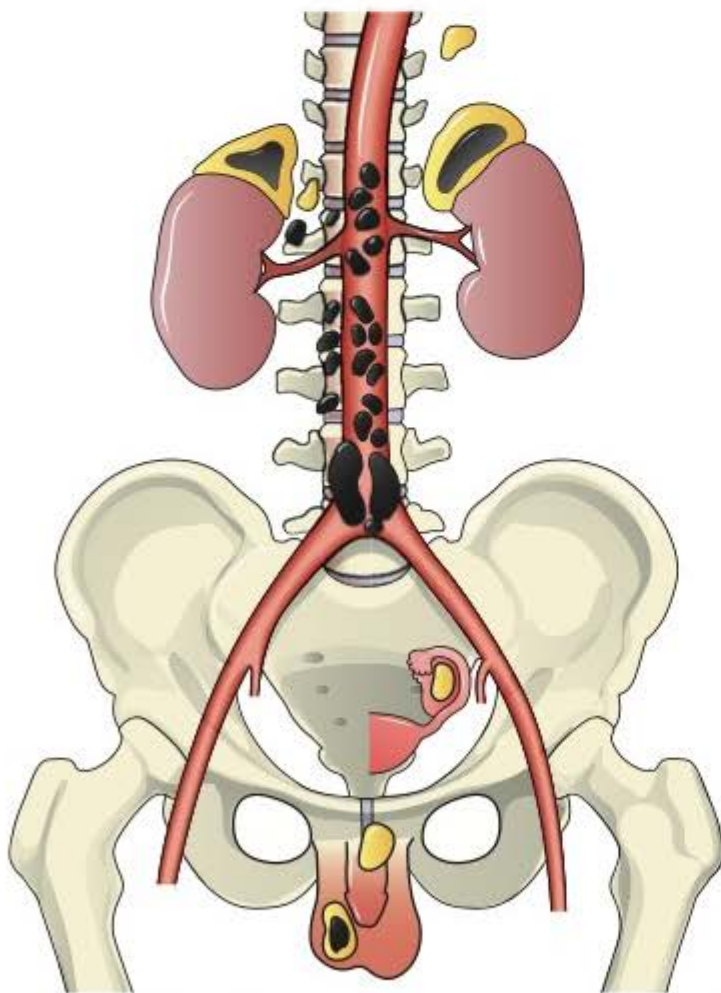



Figura 20.10 Glândulas adrenais humanas na parte superior de cada rim. O córtex é mostrado em amarelo e a medular, em preto. Também são mostrados locais fora das adrenais onde às vezes, por defeitos embriológicos, são achadas porções de córtex e medular. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Forsham em: *Livro de Ensino de Endocrinologia*, 4ª ed. Williams RH [editor]. Saunders, 1968.)

Essas duas camadas podem ser consideradas dois órgãos distintos, de origens embriológicas diferentes, apenas unidos anatomicamente. O córtex tem origem no epitélio celomático, sendo, portanto, mesodérmico, enquanto a medula se origina de células da crista neural, isto é, tem origem neuroectodérmica.

As duas camadas apresentam funções e morfologia diferentes, embora seu aspecto histológico geral seja típico de uma glândula endócrina formada de células dispostas em cordões cercados por capilares sanguíneos.

Uma cápsula de tecido conjuntivo denso recobre a glândula e envia delgados septos ao interior da adrenal. O estroma consiste basicamente em uma rede rica de fibras reticulares, as quais sustentam as células secretoras.

▪ Circulação sanguínea

As glândulas adrenais recebem várias artérias que entram por vários pontos ao seu redor. Os ramos dessas artérias formam um plexo subcapsular do qual se originam três grupos de vasos arteriais: (1) artérias da cápsula; (2) artérias do córtex, que se ramificam repetidamente entre as células da camada cortical e que acabam formando capilares sanguíneos que deságuam em vasos capilares da camada medular; e (3) artérias da medula, que atravessam o córtex e se ramificam, formando uma extensa rede de capilares na medula (Figura 20.11).

Há, portanto, um suprimento duplo de sangue para a medula, tanto arterial (diretamente pelas artérias medulares) como venoso (pelos capilares derivados das artérias do córtex). O endotélio capilar é fenestrado e muito delgado, havendo uma lâmina basal contínua abaixo do endotélio. Os capilares da medula, juntamente com vasos capilares que proveem o córtex, formam as veias medulares que se unem para constituir as veias adrenais ou suprarrenais (Figura 20.11). Essas veias em geral deságuam na veia cava inferior do lado direito ou na veia renal do lado esquerdo.

▪ Córtex adrenal

As células do córtex adrenal têm a ultraestrutura típica de células secretoras de esteroides em que a organela predominante é o retículo endoplasmático liso (Figura 20.12; ver também Capítulo 4). As células do córtex não armazenam os seus produtos de secreção em grânulos, pois a maior parte de seus hormônios esteroides é sintetizada após estímulo e secretada logo em seguida. Os esteroides, sendo moléculas de baixo peso molecular e solúveis em lipídios, podem difundir-se pela membrana celular e não são excretados por exocitose.

Em virtude de diferenças na disposição e na aparência de suas células, o córtex adrenal pode ser subdividido em três camadas concêntricas cujos limites nem sempre são perfeitamente definidos em humanos: a **zona glomerulosa**, a **zona fasciculada** e a **zona reticulada** (Figuras 20.13 e 20.14). Essas camadas ocupam, respectivamente, em torno de 15, 65 e 7% do volume total das glândulas adrenais.

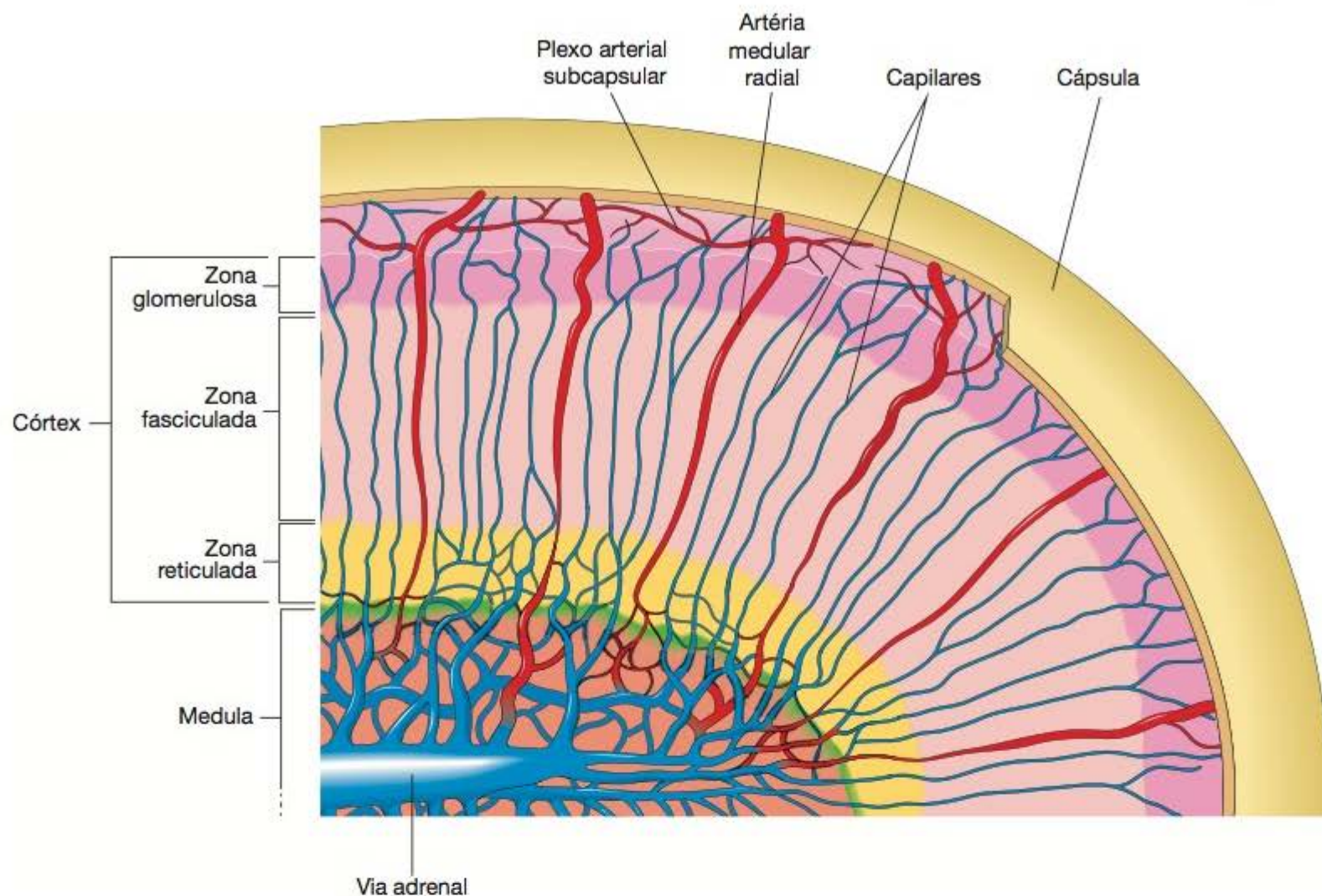



Figura 20.11 Estrutura geral e circulação de sangue na glândula adrenal.

A zona glomerulosa se situa imediatamente abaixo da cápsula de tecido conjuntivo e é composta de células piramidais ou colunares, organizadas em cordões que têm forma de arcos envolvidos por capilares sanguíneos (Figura 20.14A).

A região seguinte é chamada zona fasciculada por causa do arranjo das células em cordões de uma ou duas células de espessura, retos e regulares, semelhantes a feixes, entremeados por capilares e dispostos perpendicularmente à superfície do órgão (Figura 20.14B). As células da zona fasciculada são poliédricas, contêm um grande número de gotículas de lipídios no citoplasma e aparecem vacuoladas em preparações histológicas rotineiras devido à dissolução de lipídios durante a preparação do tecido. Por causa dessa vacuolação, essas células são também chamadas **espongiócitos**.

A zona reticulada (Figura 20.14C), a região mais interna do córtex situada entre a zona fasciculada e a medula, contém células dispostas em cordões irregulares que formam uma rede anastomosada. Essas células são menores que as das outras duas camadas e contêm menos gotas de lipídios que as da zona fasciculada. Grânulos de pigmento de lipofuscina são grandes e bastante numerosos nestas células em adultos.

▪ Hormônios do córtex e suas ações

Os hormônios secretados pelo córtex, em sua maioria, são **esteroides**, hormônios lipídicos formados pelas células a partir do colesterol. A síntese de colesterol é feita principalmente a partir de acetil-coenzima A e ocorre no retículo endoplasmático liso em vários locais do corpo, especialmente no fígado.

A maior parte do colesterol utilizado pelas células do córtex adrenal é originada do plasma e é convertida em uma molécula mais complexa, a pregnenolona. As enzimas associadas à síntese de progesterona e de desoxicorticosterona a partir de pregnenolona estão no retículo endoplasmático liso; as enzimas que por sua vez convertem desoxicorticosterona em aldosterona situam-se nas mitocôndrias – um claro exemplo de colaboração entre duas organelas celulares.

Os esteroides secretados pelo córtex podem ser divididos em três grupos, de acordo com suas ações fisiológicas principais: **glicocorticoides**, **mineralocorticoides** e **andrógenos** (Figura 20.14). A zona glomerulosa secreta o principal mineralocorticoide, a **aldosterona**, importante hormônio que contribui para manter o equilíbrio de sódio e potássio e de água no organismo, e consequentemente dos níveis de pressão arterial. A aldosterona age principalmente nos túbulos contorcidos distais dos rins e também na mucosa gástrica, nas glândulas salivares e sudoríparas, estimulando a absorção de sódio pelas células desses locais.

Os glicocorticoides, dentre os quais um dos mais importantes é o cortisol, são secretados principalmente pelas células da zona fasciculada e em menor grau por células da zona reticulada (Figura 20.14). Os glicocorti-

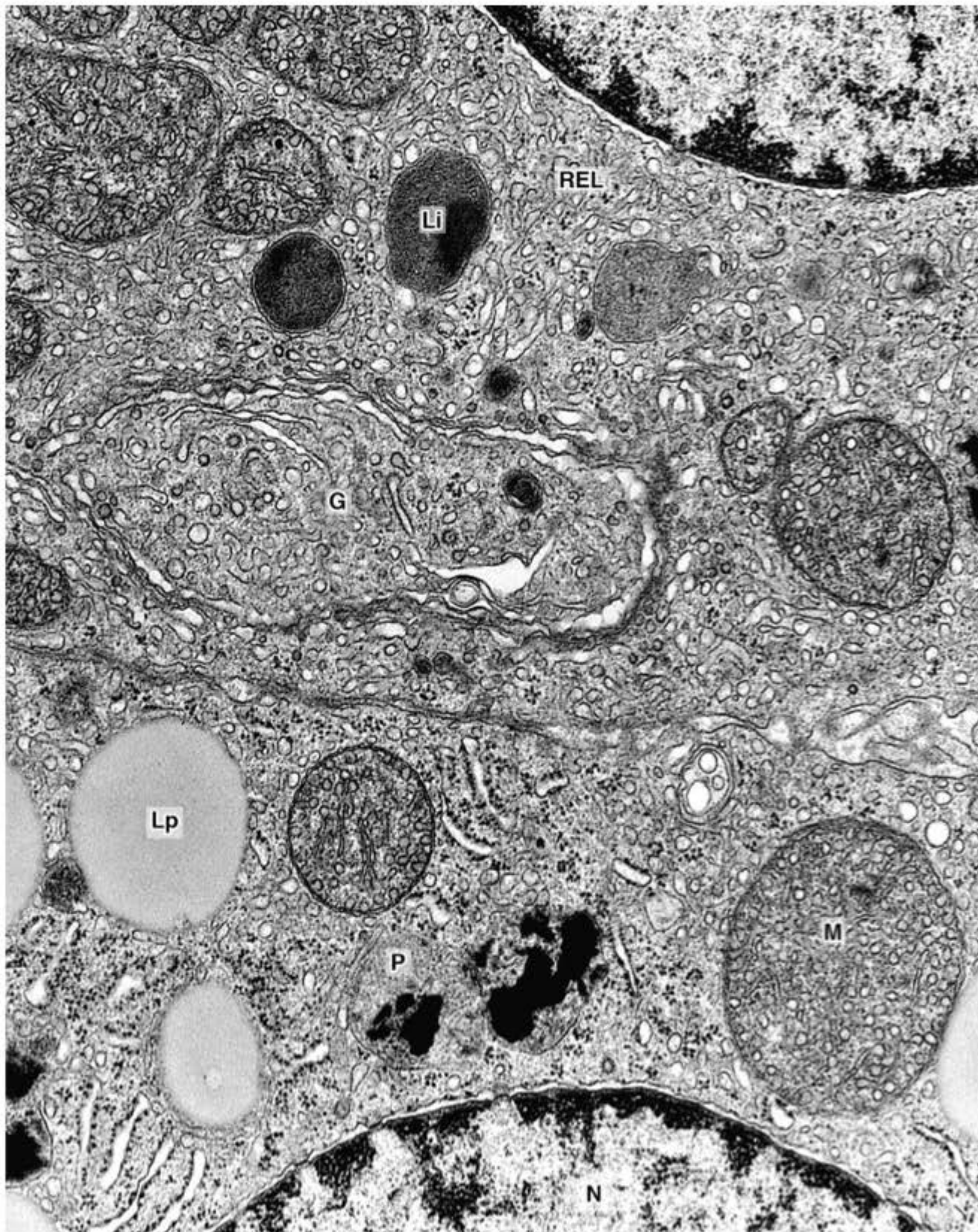



Figura 20.12 Partes de duas células secretoras de esteroides da zona fasciculada do córtex adrenal humano. Lp, gotícula de lipídios; M, mitocôndria com características cristas tubulares; REL, retículo endoplasmático liso; N, núcleo; G, complexo de Golgi; Li, lisossomo; P, grânulo de pigmento. (Elétron-micrografia. Grande aumento.)

coides regulam o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, exercendo, portanto, ações no organismo inteiro. Os glicocorticoides também suprimem a resposta imune. O sistema de defesa do organismo e o córtex adrenal estão, portanto, associados porque o cortisol tem propriedades anti-inflamatórias por meio dos leucócitos, supressão de citocinas e também ação imunossupressora. Alguns glicocorticoides também apresentam atividade mineralocorticoide, porém de maneira mais fraca que a aldosterona.

A zona reticulada produz andrógenos (principalmente deidroepiandrosterona) e, em menor grau, mineralocorticoides (Figura 20.14).

Controle de secreção dos hormônios do córtex

O controle inicial da secreção pelo córtex adrenal ocorre pela liberação de hormônio liberador de corticotropina na eminência mediana da hipófise (CRH). Esse é transportado para a *pars distalis* da hipófise, onde estimula as células corticotróficas a secretarem hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), também chamado de corticotropina, que estimula a síntese e a secreção de hormônios no córtex adrenal. Glicocorticoides circulantes podem inibir a secreção de ACTH tanto no nível do hipotálamo como da hipófise (Figuras 20.14 e 20.15). A secreção de aldosterona depende principalmente de outros fatores, primariamente da angiotensina II do sistema renina-angiotensina (ver Capítulo 19).

Histologia aplicada

Em razão do mecanismo de controle de secreção do córtex, pacientes que são tratados com corticoides por longos períodos nunca devem cessar de receber esses hormônios subitamente – a secreção de ACTH nesses pacientes está inibida e, se ocorrer a retirada súbita de corticoides exógenos, córtex não é induzido de imediato a produzir corticoides endógenos, resultando em alterações graves nos níveis de sódio e potássio no organismo.

Disfunções do córtex adrenal podem ser classificadas como hiper ou hipofuncionais. Tumores do córtex podem resultar em produção excessiva de glicocorticoides (síndrome de Cushing) ou aldosterona (síndrome de Conn). A síndrome de Cushing em geral se deve a um adenoma da hipófise que resulta em produção excessiva de ACTH; mais raramente é causada por hiperplasia adrenal ou tumor adrenal.

A produção excessiva de andrógeno pelas adrenais tem pouco efeito em homens, mas pode causar hirsutismo (crescimento anormal de pelos) em mulheres, puberdade precoce em meninos e virilização em meninas pré-púberes. Essas síndromes chamadas adrenogenitais resultam de vários defeitos enzimáticos no metabolismo de esteroides que causam aumento da biossíntese de andrógenos pelo córtex adrenal.

A insuficiência adrenocortical (doença de Addison) resulta da destruição do córtex adrenal, cuja causa mais frequente é uma doença autoimune, mas que pode ser decorrente também de outras razões, inclusive a falta de secreção de ACTH.

Carcinomas do córtex adrenal são raros, mas a maioria é altamente maligna. Aproximadamente 90% desses tumores produzem esteroides.

Para saber mais

Córtex fetal ou provisório

Em humanos e em alguns outros animais, a glândula adrenal do recém-nascido é proporcionalmente muito maior que a do adulto porque há uma camada conhecida como córtex fetal ou córtex provisório entre a medula e o delgado córtex definitivo. Essa camada é bastante espessa, e suas células estão dispostas em cordões.

Depois do nascimento o córtex provisório involui enquanto o córtex definitivo se desenvolve, diferenciando-se nas suas três zonas características. Uma função importante do córtex fetal é a secreção de conjugados sulfatados de andrógenos que, na placenta, são convertidos a andrógenos ativos e estrógenos que agem no feto.

Medula adrenal

A medula adrenal é composta de células poliédricas organizadas em cordões ou aglomerados arredondados (Figura 20.13), sustentados por uma rede de fibras reticulares. Além das células do parênquima, há células ganglionares parassimpáticas. Todas essas células são envolvidas por uma abundante rede de vasos sanguíneos.

As células do parênquima se originam de células da crista neural, as quais aparecem durante a formação do tubo neural na vida embrionária, e que migraram para o interior da adrenal, constituindo lá a camada medular.

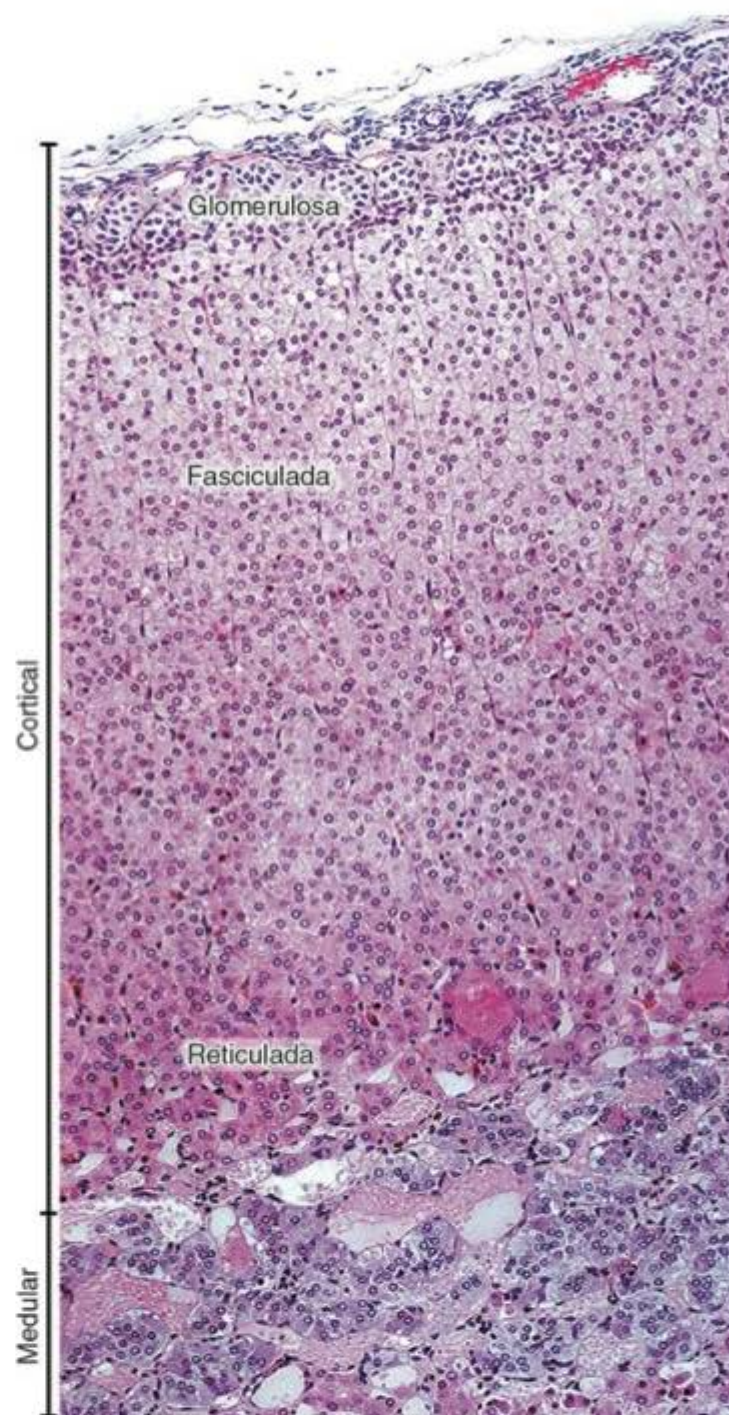



Figura 20.13 Camadas e zonas da adrenal. Na camada medular há cordões de células (em cor azulada) separados por capilares sanguíneos (em cor rosa) de luz irregular e dilatada. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

O citoplasma das células da medular têm grânulos de secreção que contêm **epinefrina** ou **norepinefrina**, pertencentes a uma classe de substâncias denominadas **catecolaminas**. Os grânulos também contêm ATP, proteínas chamadas cromograninas (que podem servir como proteína de ligação para catecolaminas), dopamina beta-hidroxilase (que converte dopamina em norepinefrina) e peptídios semelhantes a opiáceos (encefalinas) (Figura 20.16). Há evidências que indicam que a epinefrina e a norepinefrina são secretadas por diferentes células da medula.

Todas as células da medula adrenal são inervadas por terminações colinérgicas de neurônios simpáticos pré-ganglionares.

Controle de secreção e ações dos hormônios da adrenal

Ao contrário das células do córtex, que não armazenam esteroides, as células da medula armazenam os seus hormônios em grânulos. Epinefrina e norepinefrina podem ser

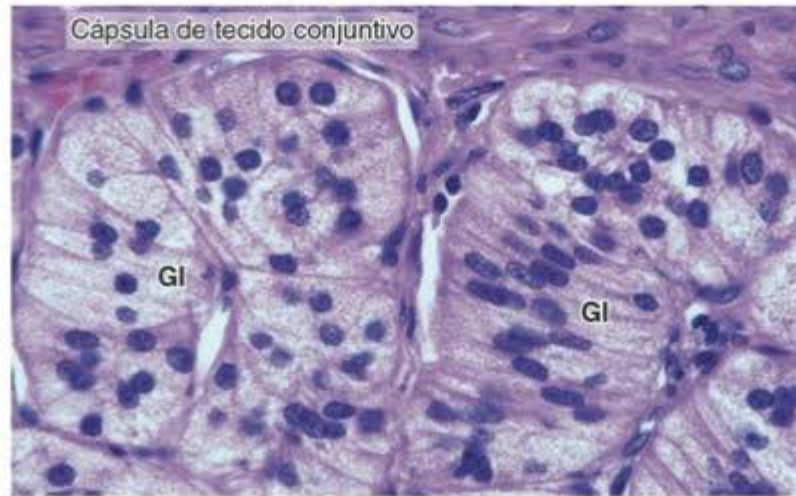
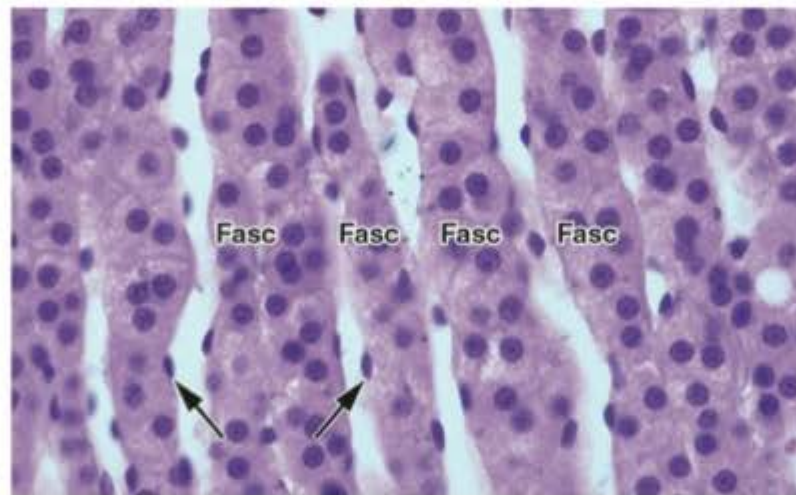
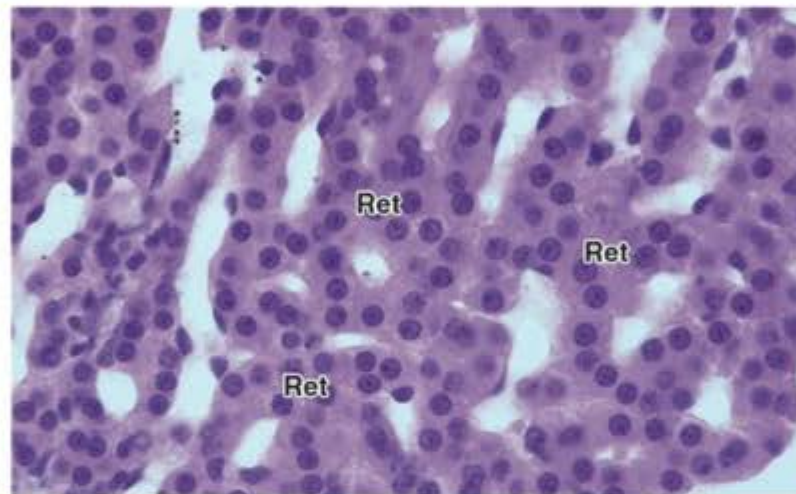



Figura 20.14 Estrutura microscópica e fisiologia do córtex adrenal. **A.** Na zona glomerulosa, situada abaixo da cápsula da glândula, os cordões de células desta zona têm forma de arcos (Gl). **B.** Na zona fasciculada as células se dispõem em cordões paralelos (Fasc). As *setas* indicam núcleos de células endoteliais de capilares sanguíneos situados ao lado dos cordões celulares. **C.** Na zona reticular os cordões de células formam redes (Ret). Os espaços representam capilares sanguíneos. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

secretadas em grandes quantidades em resposta a intensas reações emocionais (p. ex., susto, pânico). A secreção dessas substâncias é mediada pelas fibras pré-ganglionares que inervam as células da medula.

Vasoconstrição, hipertensão, alterações da frequência cardíaca e efeitos metabólicos, como elevação da taxa de glicose no sangue, resultam da secreção de catecolaminas na circulação sanguínea. Esses efeitos são parte da reação de defesa do organismo frente a situações de emergência. Durante atividade normal da medula, pode haver secreção contínua de pequenas quantidades desses hormônios.

Histologia aplicada

Células da medula adrenal são também encontradas nos paragânglios, que são pequenos grupos de células secretoras de catecolaminas situados principalmente adjacentes a gânglios do sistema nervoso autônomo na cavidade abdominal, mas também em várias vísceras. Os paragânglios são uma fonte de catecolaminas circulantes.

Uma das disfunções da medula adrenal é representada pelos feocromocitomas, tumores de suas células que causam hiperglicemia e elevações passageiras da pressão sanguínea. Esses tumores também podem desenvolver-se em locais extramedulares (Figura 20.10).

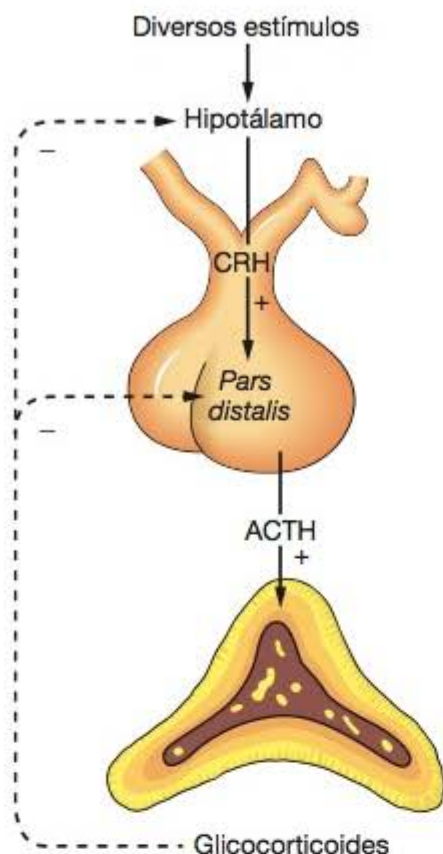



Figura 20.15 Mecanismo de controle de secreção de ACTH e de glicocorticoides. CRH = hormônio libertador de corticotropina; ACTH = corticotropina.

Diferentemente do que acontece com outros hormônios, a epinefrina e a norepinefrina circulantes não regulam a síntese e a secreção desses hormônios na medula adrenal.

▸ Ilhotas de Langerhans

As ilhotas de Langerhans são micro-órgãos endócrinos localizados no pâncreas, onde são vistos ao microscópio como grupos arredondados de células de coloração menos intensa, incrustados no tecido pancreático exócrino (Figura 20.17).

A maioria das ilhotas mede 100 a 200 μm de diâmetro e contém centenas de células, embora haja também agrupamentos menores de células endócrinas entremeadas entre as células exócrinas do pâncreas. Pode haver mais de 1 milhão de ilhotas no pâncreas humano, e há uma pequena tendência para ilhotas serem mais abundantes na região da cauda do pâncreas.

As ilhotas são constituídas por células poligonais, dispostas em cordões (Figura 20.17), em volta dos quais existe uma abundante rede de capilares sanguíneos com células endoteliais fenestradas. Há uma fina camada de tecido conjuntivo que envolve a ilhota e a separa do tecido pancreático restante.

Colorações rotineiras ou por corantes tricrômicos possibilitam a distinção das células que, em virtude de suas afinidades pelos corantes, são denominadas **acidófilas** ou **basófilas** (Figura 20.18). Por meio de imunocitoquímica e por hibridização *in situ* distinguem-se pelo menos cinco tipos de células nas ilhotas: alfa, beta, delta, PP e épsilon. As Figuras 20.19 e 20.20 mostram a detecção imunocitoquímica de células produtoras de glucagon (células alfa) e de insulina (células beta).

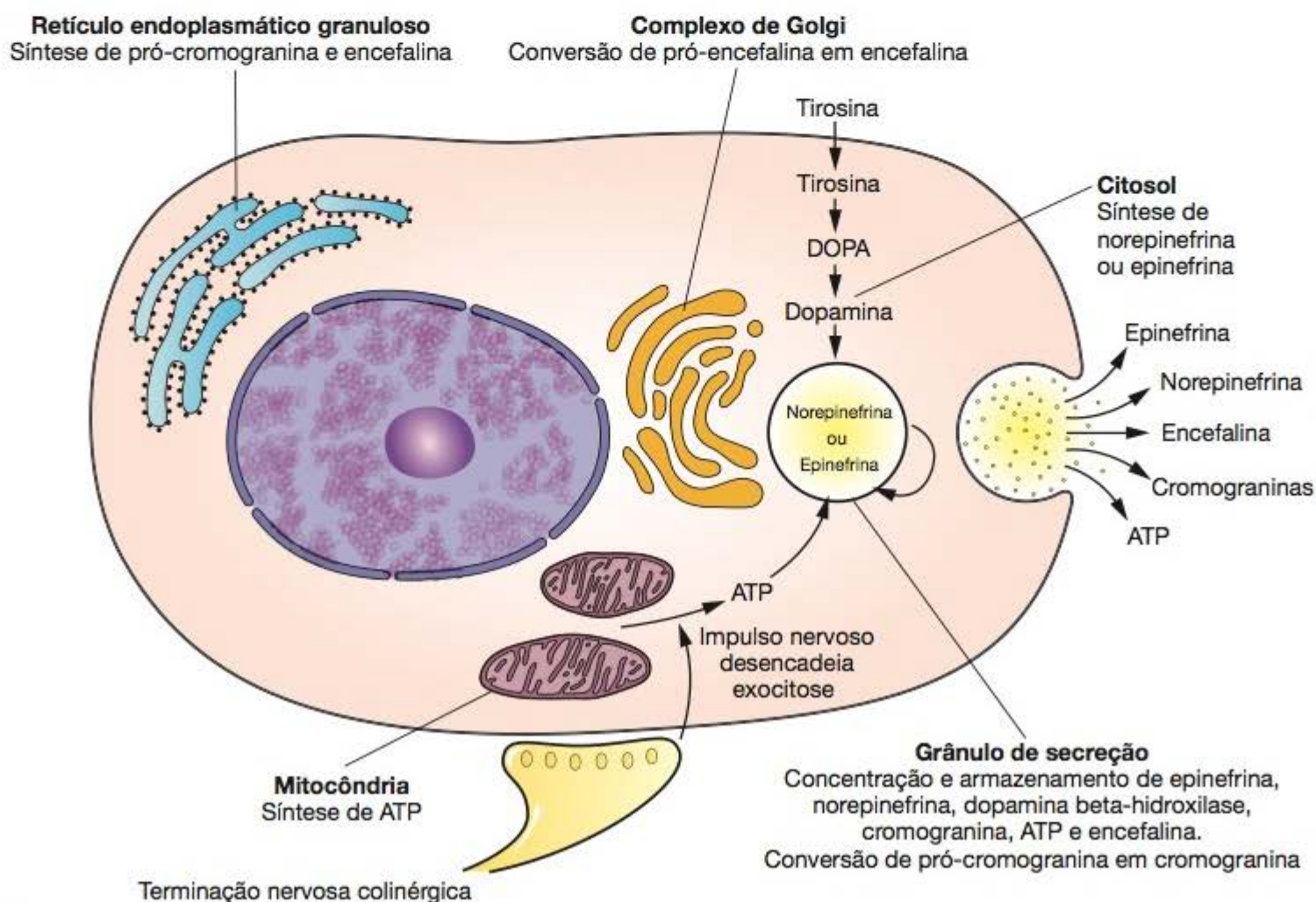



Figura 20.16 Esquema de célula da camada medular da adrenal que mostra o papel de diferentes organelas na síntese dos componentes de seus grânulos de secreção. A síntese de norepinefrina e a sua conversão para epinefrina acontecem no citosol.

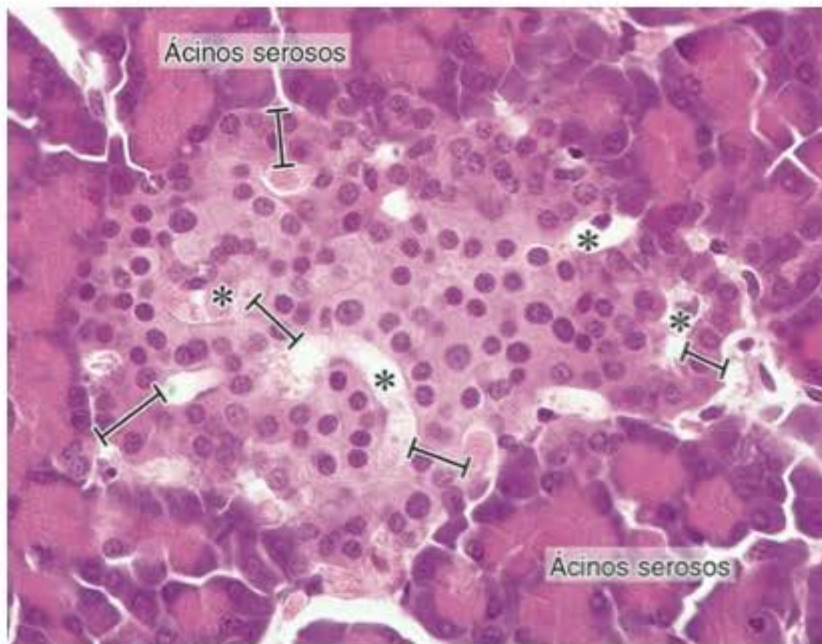



Figura 20.17 Corte do pâncreas que mostra, no centro da imagem, uma ilhota de Langerhans cercada por ácinos serosos do pâncreas exócrino. As células de ilhota formam cordões – alguns estão indicados por traços – separados por capilares sanguíneos marcados por asteriscos. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

As quantidades relativas dos quatro tipos de células encontrados em ilhotas variam em diferentes espécies e de acordo com o local da ilhota no pâncreas. A Tabela 20.3 resume os principais tipos de células, suas quantidades e hormônios produzidos pelas ilhotas.

Ao microscópio eletrônico de transmissão (Figura 20.21) estas células se assemelham a células que sintetizam polipeptídios (ver Capítulo 4); a forma dos seus grânulos secretores varia de acordo com seu conteúdo hormonal e com as diversas espécies animais. As etapas principais da síntese de insulina são mostradas na Figura 20.22.

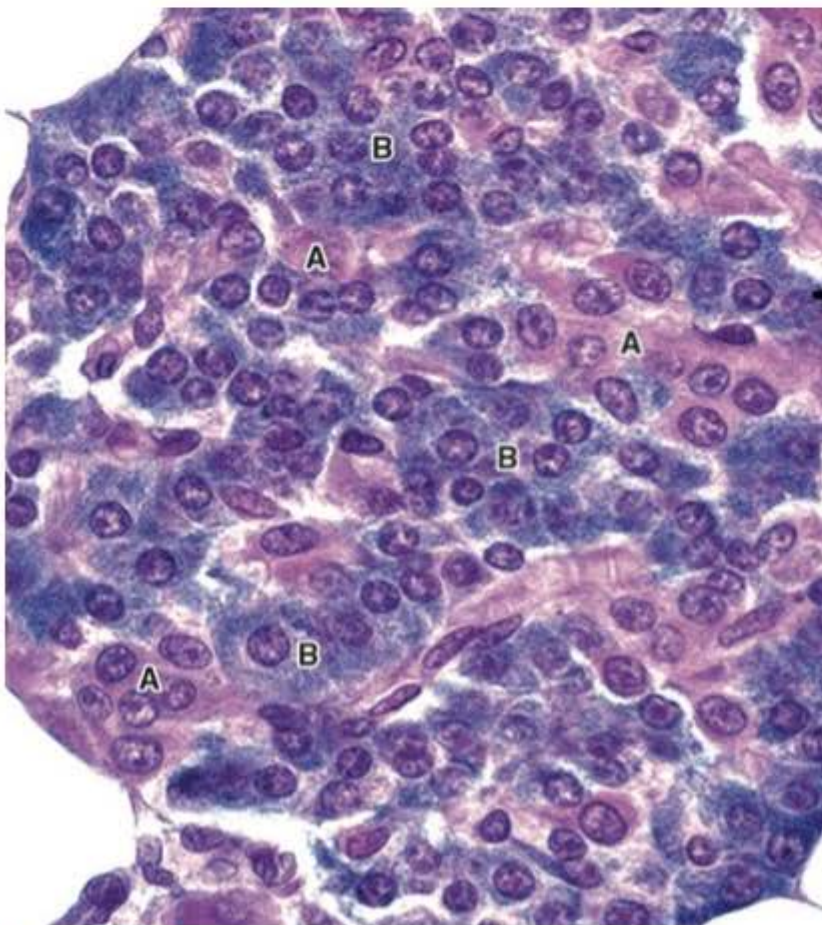



Figura 20.18 Ilhota de Langerhans em que é possível distinguir células alfa (A) coradas em rosa e células beta (B) coradas em azul. (Fotomicrografia. Tricrômico de Gomori. Grande aumento.)

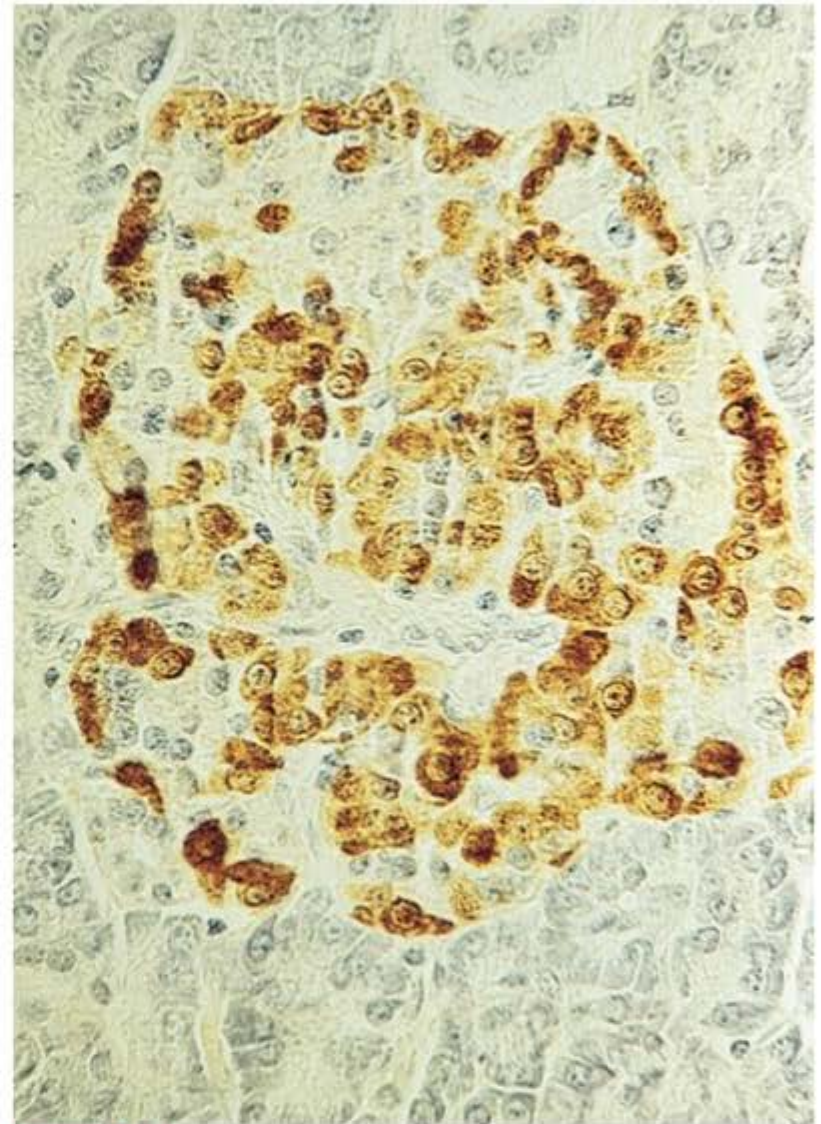



Figura 20.19 Detecção imunocitoquímica de glucagon por microscopia de luz em células α (coradas em marrom) de uma ilhota de Langerhans. (Médio aumento.)

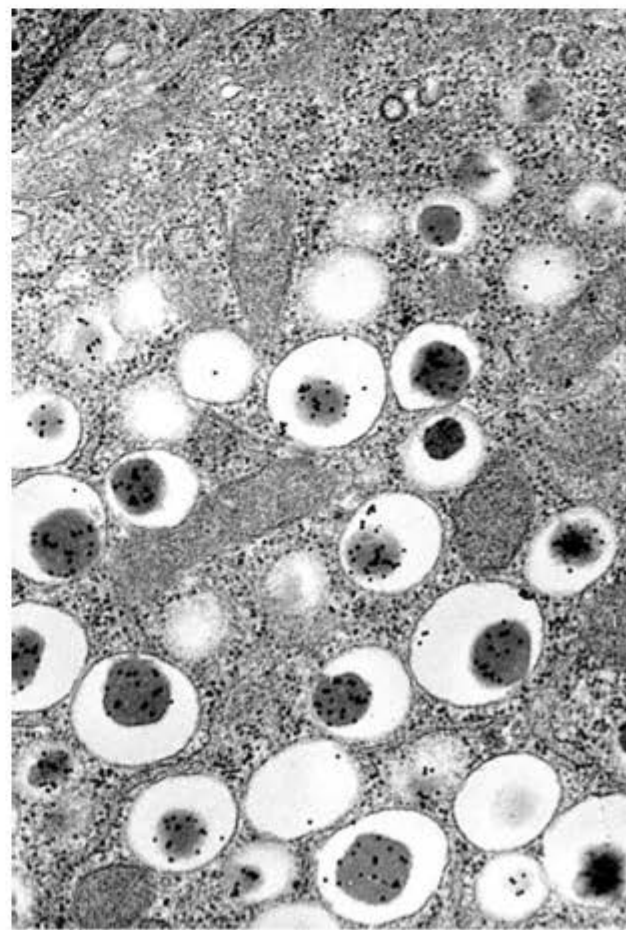



Figura 20.20 Detecção imunocitoquímica de insulina por microscopia eletrônica em célula β de uma ilhota de Langerhans. Os minúsculos grânulos pretos são partículas de ouro ligadas ao anticorpo anti-insulina, que indicam os locais onde esse anticorpo foi preso à insulina presente nos grânulos de secreção. Há um halo claro entre o material de secreção e a membrana do grânulo. (Cortesia de M. Bendayan.)

Tabela 20.3 • Células e hormônios de ilhotas de Langerhans de humanos.

Tipo celular	Proporção aproximada (%)	Hormônio produzido	Algumas das principais atividades fisiológicas
Alfa	20	Glucagon	Age em vários tecidos para tornar a energia estocada sob forma de glicogênio e gordura disponível pela glicogenólise e lipólise; aumenta a taxa de glicose no sangue
Beta	70	Insulina	Age em vários tecidos promovendo entrada de glicose nas células; diminui a taxa de glicose no sangue
Delta	5	Somatostatina	Regula a liberação de hormônios de outras células das ilhotas
PP	3	Polipeptídio pancreático	Não totalmente estabelecidas: provoca diminuição de apetite; aumento de secreção de suco gástrico
Épsilon	0,5 a 1	Ghrelina	Estimula apetite por ação no hipotálamo; estimula produção de hormônio de crescimento na adeno-hipófise. A provável principal fonte deste hormônio é o estômago (ver Capítulo 15)

Terminações de fibras nervosas em células de ilhotas podem ser observadas por microscopia de luz ou eletrônica. Junções comunicantes existentes entre as células das ilhotas provavelmente servem para transferir, entre as células, sinais originados dos impulsos da inervação autonômica. Além disso, há influência mútua entre células por meio de substâncias solúveis que agem a curta distância (controle parácrino de secreção).

▶ Tireoide

A tireoide é uma glândula endócrina que se desenvolve a partir do endoderma da porção cefálica do tubo digestivo. Sua função é sintetizar os hormônios **tiroxina** (T4) e **triiodotironina** (T3), que regulam a taxa de metabolismo do corpo. Situada na região cervical anterior à laringe, a glândula tireoide é constituída de dois lóbulos unidos por um istmo (Figura 20.23).

Histologia aplicada

Vários tipos de tumores originados de células das ilhotas produzem insulina, glucagon, somatostatina e polipeptídio pancreático. Alguns desses tumores produzem dois ou mais hormônios simultaneamente, gerando sintomas clínicos complexos.

Um dos tipos de diabetes, denominado tipo 1, é uma doença autoimune na qual anticorpos produzidos contra células beta deprimem a atividade dessas células. Esta doença é geralmente detectada em jovens.

No diabetes tipo 2, cuja incidência é muito maior que a do tipo 1, há resistência à insulina por parte de alguns tipos celulares, por exemplo, células musculares, hepatócitos e adipócitos, que em consequência não absorvem adequadamente glicose do plasma. Por essa razão a taxa plasmática de glicose é alta nos pacientes acometidos por esta doença. Este tipo ocorre predominantemente em adultos.

A tireoide é composta de milhares de **folículos tireoidianos**, que são pequenas esferas de 0,2 a 0,9 mm de diâmetro. A parede dos folículos é um epitélio simples cujas

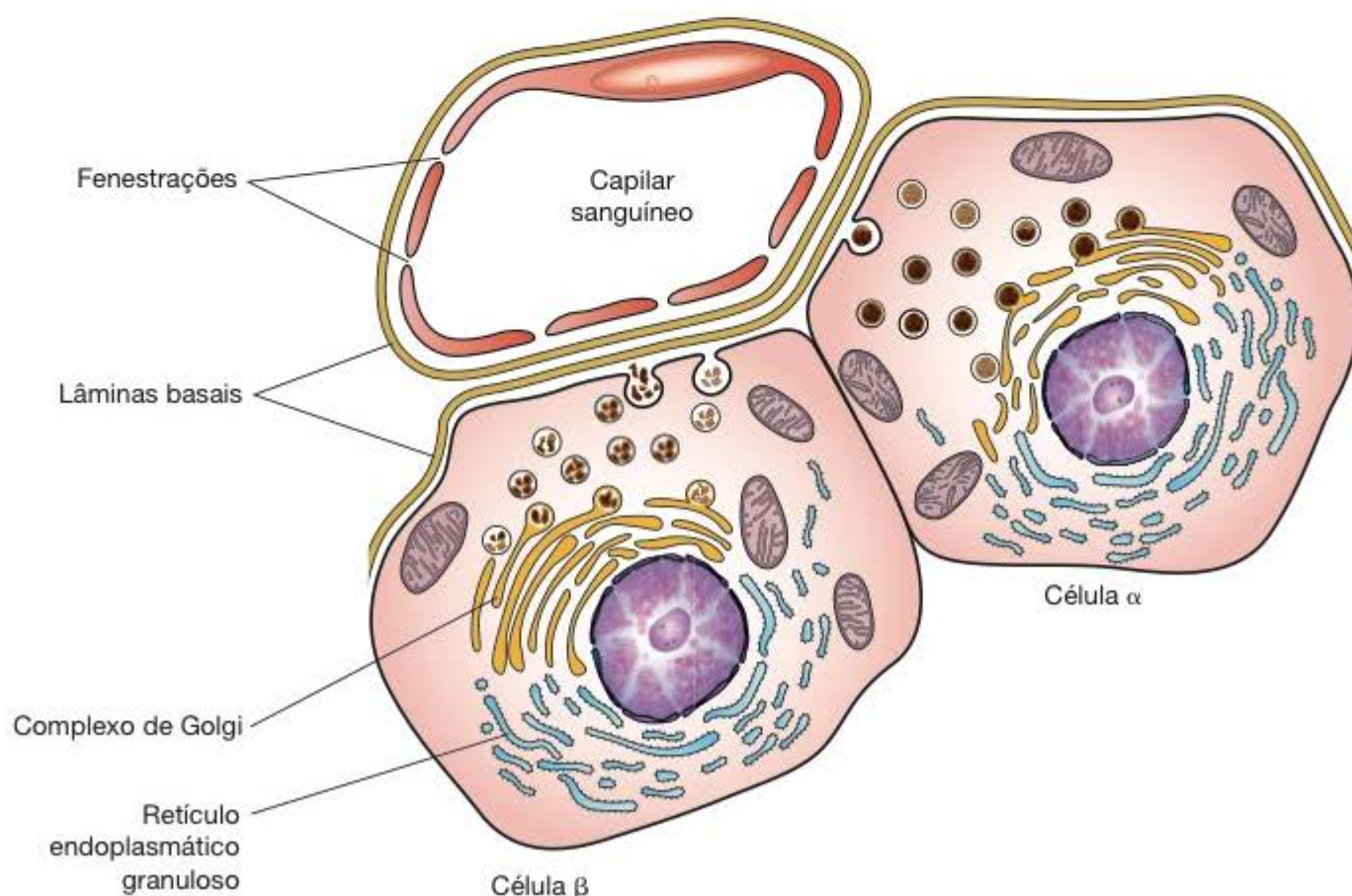



Figura 20.21 Esquema de células α e β de ilhotas de Langerhans, mostrando as suas principais características ultraestruturais. Os grânulos da célula B são irregulares, enquanto os da célula A são arredondados e uniformes.

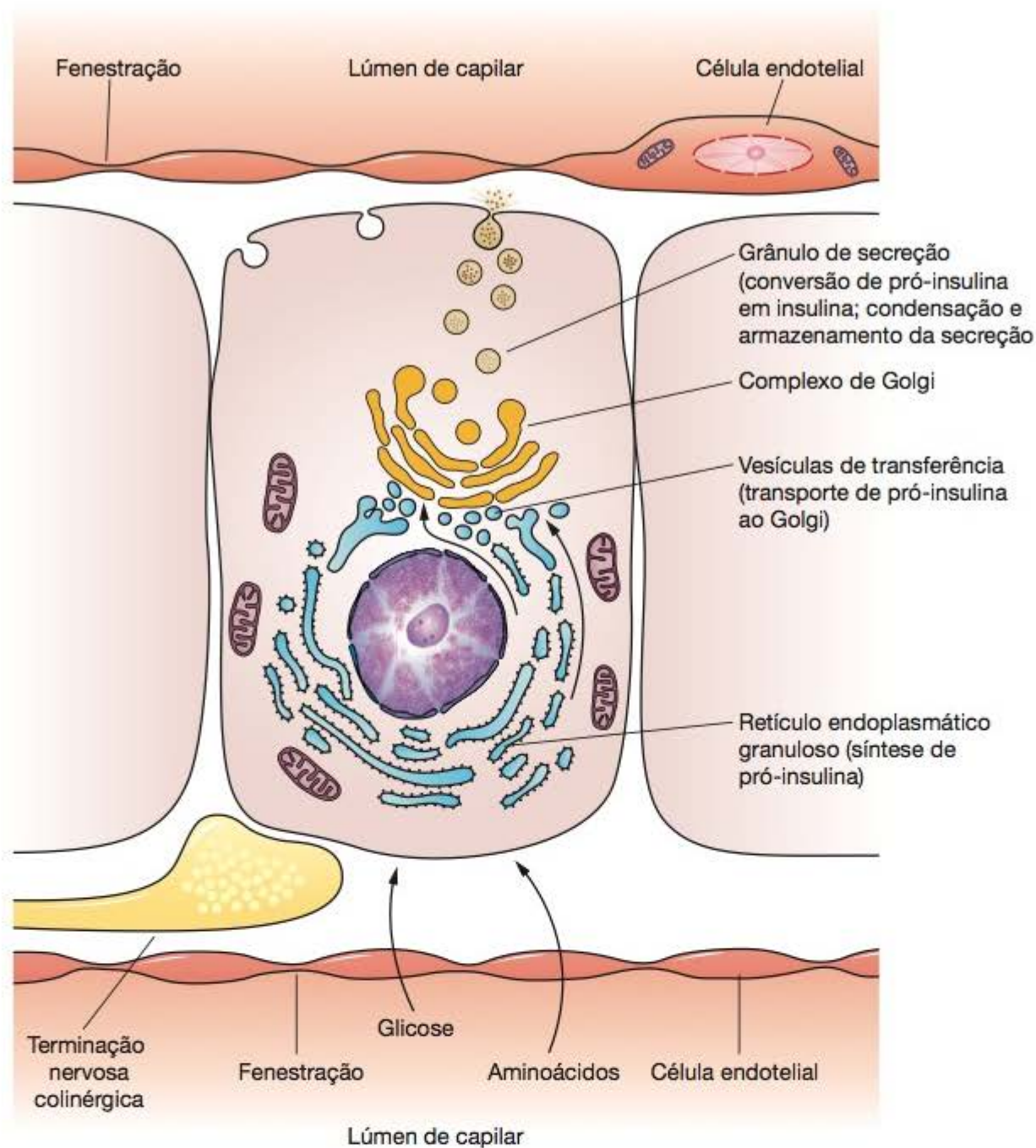



Figura 20.22 Etapas principais da síntese e secreção de insulina por uma célula β das ilhotas de Langerhans. (Adaptada de Orci L: A portrait of the pancreatic B cell. *Diabetologia* 1974;**10**:163.)

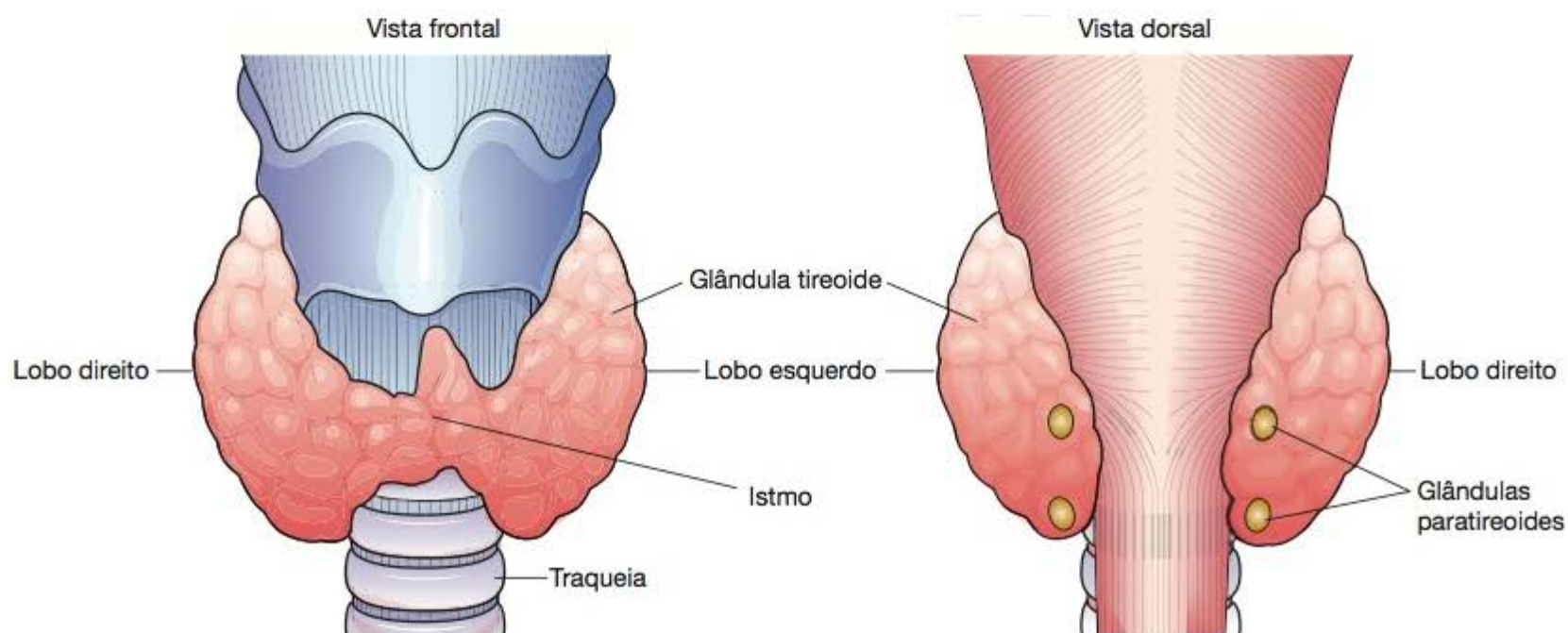



Figura 20.23 Esquema da anatomia da tireoide e das paratireoides.

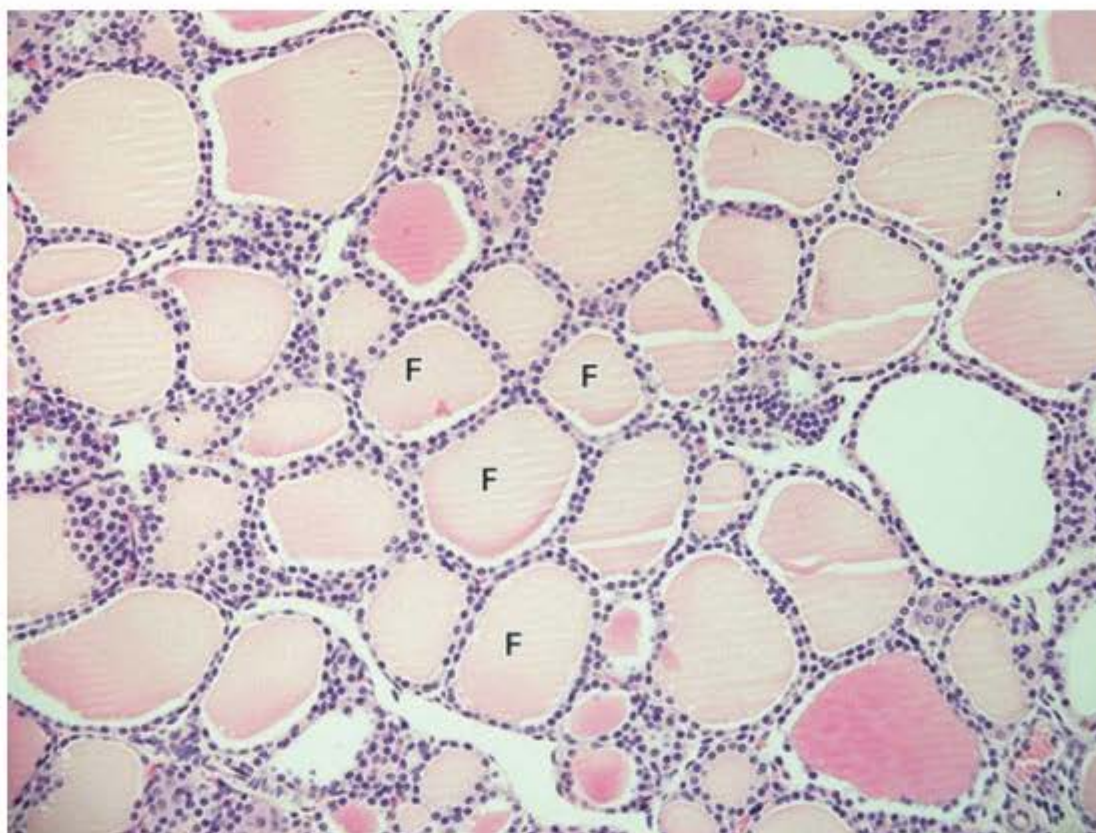



Figura 20.24 A tireoide é formada por milhares de pequenas esferas chamadas folículos tireoidianos (F) preenchidos por coloide. (Fotomicrografia. HE. Aumento pequeno.)

células são também denominadas **tirócitos**. A cavidade dos folículos contém uma substância gelatinosa chamada **coloide** (Figuras 20.24 e 20.25). A glândula é revestida por uma cápsula de tecido conjuntivo frouxo que envia septos para o parênquima. Os septos se tornam gradualmente mais delgados ao alcançar os folículos, que são separados entre si principalmente por fibras reticulares.

A tireoide é um órgão extremamente vascularizado por uma extensa rede capilar sanguínea e linfática que envolve os folículos. As células endoteliais dos capilares sanguíneos são fenestradas, como é comum também em outras glândulas endócrinas. Esta configuração facilita o transporte de substâncias entre as células endócrinas e o sangue.

Figura 20.25 Corte de uma tireoide mostrando os folículos cuja parede é formada por um epitélio simples cúbico de células foliculares (*setas*). Os folículos são preenchidos por um material amorfo – o coloide (C). Células parafoliculares (PF), produtoras de calcitonina, se situam entre folículos. (Fotomicrografia. HE. Aumento médio.)

Em cortes o aspecto dos folículos tireoidianos é muito variado, o que é consequência de: (1) diferentes maneiras em que foram seccionados os folículos; (2) diversos níveis de atividade funcional exercidos pelos vários folículos. Alguns folículos são grandes, cheios de coloide e revestidos por epitélio cúbico ou pavimentoso, e outros são menores, com epitélio colunar. De maneira geral, quando a altura média do epitélio de um número grande de folículos é baixa, a glândula é considerada hipoativa. Em contrapartida, o aumento acentuado na altura do epitélio folicular acompanhado por diminuição da quantidade de coloide e do diâmetro dos folículos costuma indicar hiperatividade da glândula.

Outro tipo de célula encontrado na tireoide é a **célula parafolicular** ou **célula C**. Ela pode fazer parte do epitélio folicular ou mais comumente forma agrupamentos isolados entre os folículos tireoidianos (Figuras 20.25 e 20.26).

As células parafoliculares produzem um hormônio chamado **calcitonina**, também denominado **tirocalcitonina**,

Para saber mais

Ultraestrutura das células foliculares da tireoide

Ao microscópio eletrônico de transmissão, as células epiteliais dos folículos tireoidianos são vistas apoiadas sobre uma lâmina basal e exibem todas as características de células que simultaneamente sintetizam, secretam, absorvem e digerem proteínas. A porção basal das células é rica em retículo endoplasmático granuloso e contém quantidade moderada de mitocôndrias. O núcleo é geralmente esférico e situado no centro da célula. Na porção supranuclear há um complexo de Golgi e grânulos de secreção cujo conteúdo é similar ao coloide folicular. Nesta região há também lisossomos e vacúolos de conteúdo claro. A membrana da região apical das células contém um número moderado de microvilos.

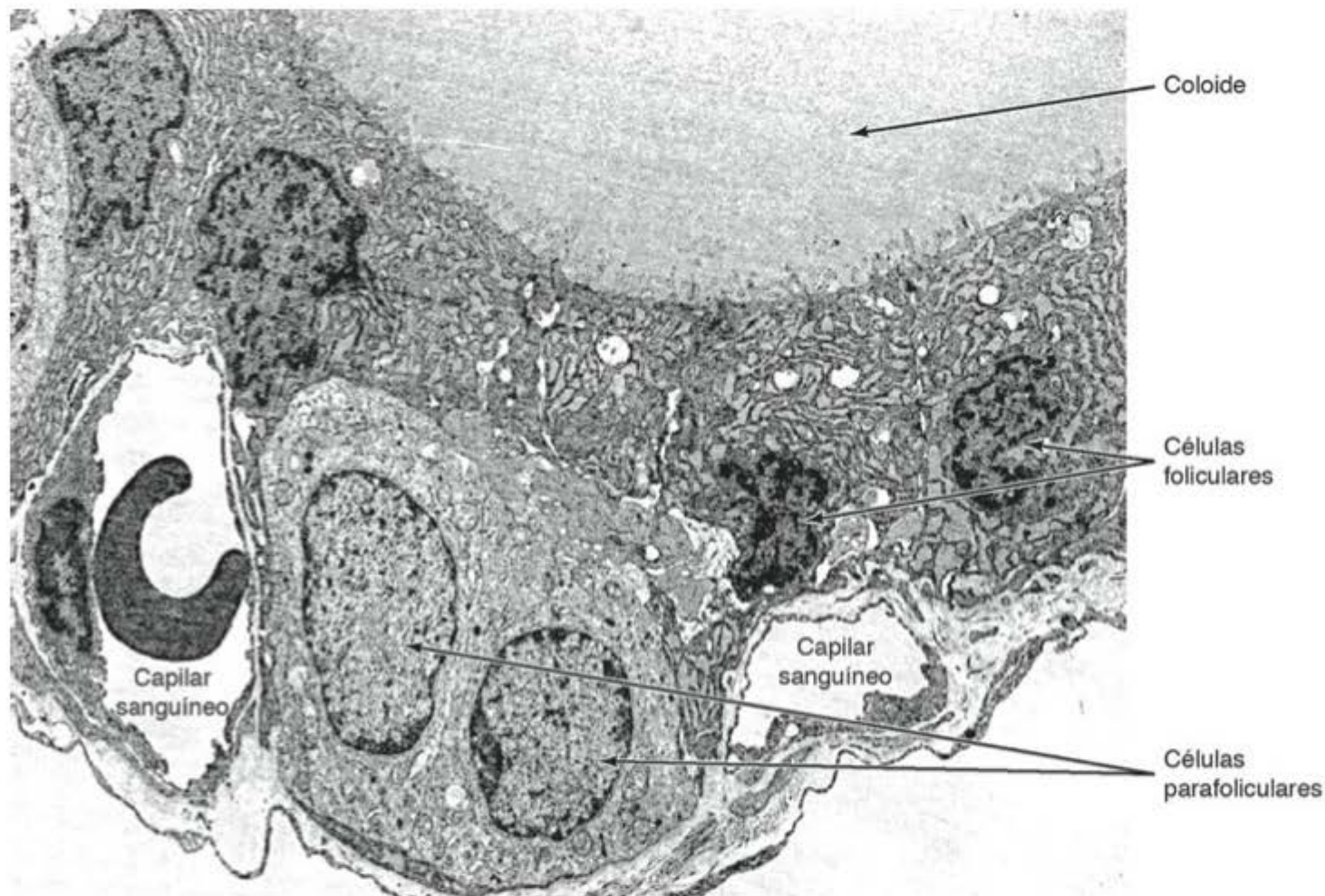



Figura 20.26 Elétron-micrografia de tireoide mostrando células parafoliculares produtoras de calcitonina e parte de um folículo. Há dois capilares sanguíneos nesta figura. Pequeno aumento.)

Para saber mais

Ultraestrutura das células parafoliculares da tireoide

Ao microscópio eletrônico de transmissão, as células parafoliculares mostram uma pequena quantidade de retículo endoplasmático granuloso, mitocôndrias alongadas e um grande complexo de Golgi. A característica mais notável dessas células são os numerosos grânulos que medem de 100 a 180 nm de diâmetro (Figura 20.27).

cujo efeito principal é inibir a reabsorção de tecido ósseo e, em consequência, diminui o nível de cálcio no plasma. A secreção de calcitonina é ativada por aumento da concentração de cálcio do plasma.

Síntese e armazenamento de hormônios nas células foliculares

A tireoide é a única glândula endócrina que acumula o seu produto de secreção em grande quantidade. O armazenamento é feito no coloide, e calcula-se que na espécie humana haja quantidade suficiente de hormônio dentro dos folículos para suprir o organismo por cerca de 3 meses.

O coloide tireoidiano é constituído principalmente por uma glicoproteína de alto peso molecular (660 kDa), denominada **tireoglobulina**, a qual contém os hormônios da tireoide T3 e T4. A coloração do coloide folicular varia muito, podendo ser acidófila ou basófila e é PAS-positiva devido ao seu alto conteúdo de hidratos de carbono.

A síntese e o acúmulo de hormônios tireoidianos (Figura 20.28) ocorrem em quatro etapas (síntese de tireoglobulina, captação de iodeto do sangue, ativação de iodeto e iodação dos resíduos de tirosina de tireoglobulina):

- A **síntese de tireoglobulina** é semelhante ao que ocorre em outras células exportadoras de proteínas, descritas no Capítulo 4. A síntese de proteína ocorre no retículo endoplasmático granuloso, carboidrato é adicionado à proteína no interior das cisternas do retículo e no complexo de Golgi e o produto final, a tireoglobulina, deixa o complexo de Golgi no interior de vesículas que se dirigem para a porção apical da célula e liberam a tireoglobulina para o lúmen do folículo
- A **captação de iodeto circulante** é realizada por uma proteína situada na membrana basolateral das células foliculares que transporta dois íons simultaneamente em direções opostas (é um cotransportador ou *symporter*). Essa proteína é chamada cotransportador de sódio/iodo (NI *symporter* ou NIS) e leva para o interior da célula um íon iodeto ao mesmo tempo que transporta para fora um íon sódio. Esse mecanismo torna possível que a tireoide tenha uma concentração de iodo de 20 a 50 vezes maior que a do plasma
- O **iodeto intracelular é oxidado** por H_2O_2, processo que depende de uma peroxidase da tireoide. Em seguida, o iodo é transportado para a cavidade do folículo por um transportador de ânions. Este transporte provavelmente é feito por uma molécula chamada pendrina
- No interior do coloide, próximo à membrana plasmática apical da célula, ocorre a **iodação das moléculas de tirosina** da tireoglobulina.

Figura 20.27 Elétron-micrografia de uma célula parafolicular da tireoide. Há pequenos grânulos de secreção (Gr) e poucas cisternas de retículo endoplasmático granuloso (REG). G = complexo de Golgi. (Médio aumento.)

Iodinação da tireoglobulina
Pendrina
Digestão de tireoglobulina por enzimas lisossômicas
Oxidação de iodeto
Incorporação de galactose
T3, T4
Incorporação de manose
Síntese de tireoglobulina
Cotransportador de sódio/iodo (NIS)
T3, T4
Aminoácidos
Iodeto
Lúmen do capilar

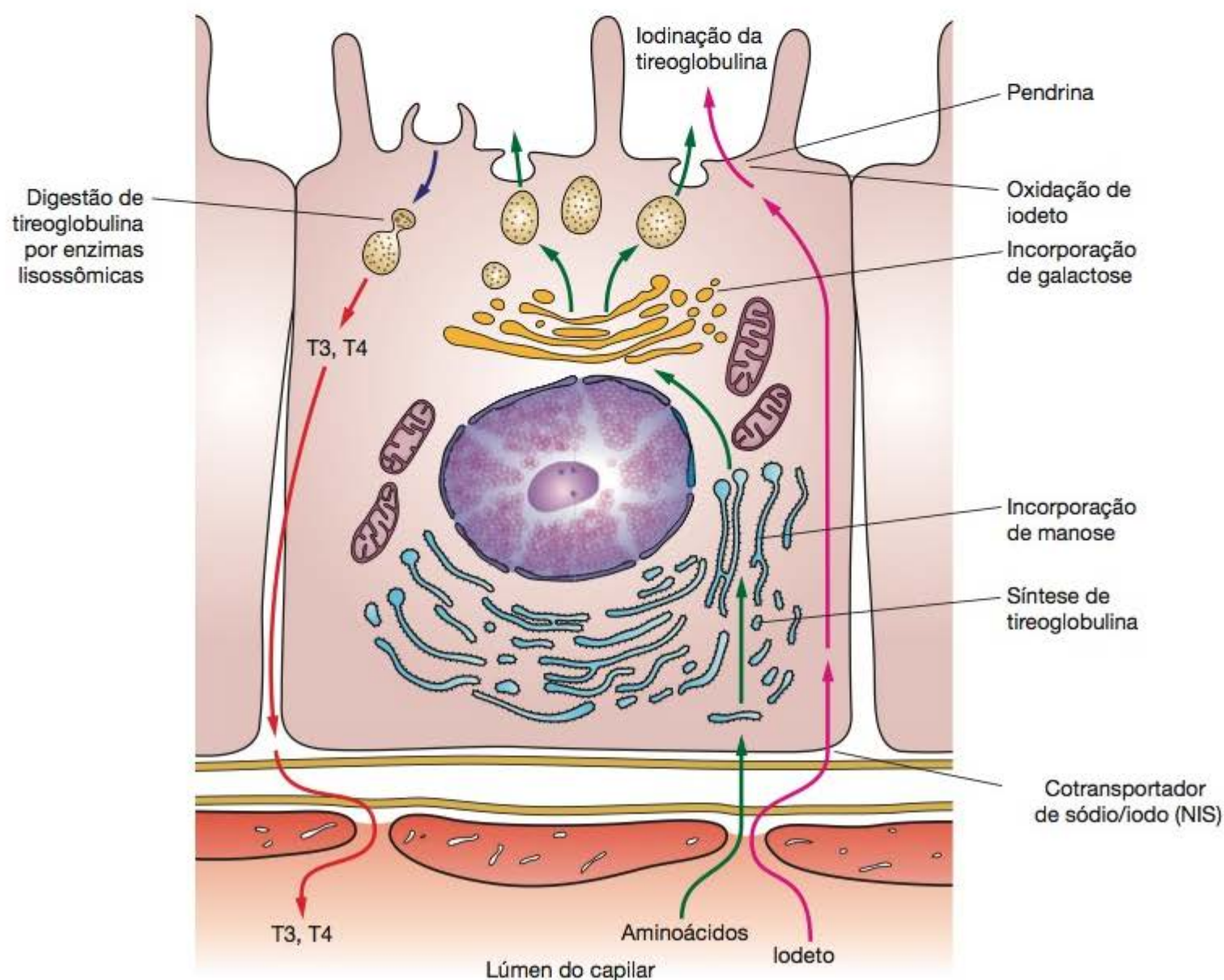



Figura 20.28 Os processos de síntese e iodinação de tireoglobulina e sua absorção e digestão. Esses eventos podem acontecer simultaneamente na mesma célula.

Deste modo são produzidos os hormônios T3 e T4, que fazem parte de grandes moléculas de tireoglobulina.

Liberação de T3 e T4 e suas ações no organismo

As células foliculares da tireoide captam coloide por endocitose. O coloide é então digerido por enzimas lisossômicas e as ligações entre as porções iodinadas e o restante da molécula de tireoglobulina são quebradas por proteases. Desta maneira T4, T3, di-iodotirosina (DIT) e monoiodotirosina (MIT) são liberadas no citoplasma.

T4 e T3 cruzam livremente a membrana basolateral da célula e se difundem até os capilares sanguíneos. T4 (tiroxina) é mais abundante, constituindo cerca de 90% do hormônio circulante da tireoide, porém T3 é três a quatro vezes mais potente.

MIT e DIT não são secretadas; o seu iodo é removido enzimaticamente no citoplasma e os produtos desta reação enzimática – iodo e tirosina – são usados de novo pelas células foliculares.

Os hormônios tireoidianos estimulam a síntese proteica e o consumo de oxigênio no organismo. Agem nas mitocôndrias aumentando o número dessas organelas e de suas cristas e também a oxidação fosforilativa. Além disso, aumentam a absorção de carboidratos no intestino e regulam o metabolismo de lipídios. Os hormônios tireoidianos também influenciam o crescimento do corpo e o desenvolvimento do sistema nervoso durante a vida fetal.

Controle da produção de hormônios tireoidianos

Os principais reguladores da estrutura e função da glândula tireoide são o teor de iodo no organismo e o hormônio tireotrópico (TSH ou tireotropina) secretado pela *pars distalis* da hipófise. A membrana celular da porção basal das células foliculares é rica em receptores para TSH. De modo geral, o TSH estimula a captação de iodeto circulante, produção e liberação de hormônios da tireoide, enquanto o iodo plasmático tem ação inibitória. Os hormônios tireoidianos circulantes, por sua vez, inibem a síntese do TSH, estabelecendo-se um equilíbrio que mantém o organismo com quantidades adequadas de tiroxina e tri-iodotironina (Figura 20.8). A secreção de tireotropina aumenta por exposição ao frio e diminui no calor e em resposta a estresse.

Histologia aplicada

Algumas alterações no funcionamento da tireoide

Uma dieta carente em iodo pode causar a diminuição da síntese de hormônios tireoidianos. Em consequência, a menor taxa de T3 e T4 circulantes estimula a secreção de TSH, que por sua vez causa hipertrofia da tireoide. Esse aumento de volume da glândula, chamado de bócio por deficiência de iodo (bócio endêmico), ocorre em regiões do mundo em que o suprimento de iodo na alimentação e na água é baixo.

Hipotireoidismo. O hipotireoidismo no adulto pode ser o resultado de várias doenças da própria glândula tireoide ou pode ser secundário a deficiências da hipófise ou do hipotálamo. Doenças autoimunes da tireoide prejudicam a sua função, com consequente hipotireoidismo. Na tireoidite de Hashimoto é possível detectar anticorpos contra tecido tireoidiano no sangue do paciente. Como é o caso de outras doenças autoimunes, a doença de Hashimoto é mais comum em mulheres.

A deficiência tireoidiana em recém-nascidos pode levar a um hipotireoidismo chamado cretinismo, caracterizado por inadequado desenvolvimento físico e retardamento mental. Suas principais causas são o baixo nível de iodo na dieta e defeitos genéticos.

Hipertireoidismo. Hipertireoidismo pode ser causado por diversas doenças tireoidianas, uma das quais é a doença de Graves ou bócio exoftálmico, uma doença autoimune. Muito raramente é consequência de tumores da hipófise secretores de TSH.

Paratireoides

São quatro pequenas glândulas, que medem 3 × 6 mm e têm peso total de cerca de 0,4 g. Localizam-se mais comumente nos polos superiores e inferiores da face dorsal da tireoide, geralmente na cápsula que reveste os lobos desta glândula (Figura 20.23). Mais raramente, podem situar-se no interior da tireoide ou no mediastino, próximo ao timo. Esta última localização se deve ao fato de as paratireoides e o timo se originarem de esboços embrionários muito próximos entre si.

Cada paratireoide é envolvida por uma cápsula de tecido conjuntivo. Dessa cápsula partem trabéculas para o interior da glândula, que são contínuas com as fibras reticulares que sustentam os grupos de células secretoras.

Células da paratireoide

O parênquima da paratireoide é formado por células epiteliais dispostas em cordões separados por capilares sanguíneos (Figuras 20.29 e 20.30). Há dois tipos de células na paratireoide: as **principais** e as **oxífilas**.

As **células principais** predominam amplamente sobre as outras, têm forma poligonal, núcleo vesicular e citoplasma fracamente acidófilo; essas células são secretoras do hormônio das paratireoides, o **paratormônio**.

Na espécie humana as **células oxífilas** aparecem por volta dos 7 anos de idade e a partir daí aumentam progressivamente de número. São poligonais, maiores e mais claras que as células principais. A função dessas células é desconhecida.

Ações do paratormônio e sua interação com a calcitonina

O hormônio da paratireoide ou **paratormônio** é uma proteína com massa molecular de 8.500 Da. O paratormônio se liga a receptores em osteoblastos. Essa ligação é um sinal para essas células produzirem um fator estimulante de osteoclastos que aumenta o número e a atividade dessas células, promovendo assim a reabsorção de matriz óssea calcificada e a liberação de Ca^{2+} no sangue.

O aumento da concentração de Ca^{2+} no sangue, por sua vez, inibe a produção de hormônio da paratireoide por meio de receptores para cálcio encontrados na superfície das células principais da paratireoide.

Figura 20.29 A paratireoide ocupa a maior parte da figura. Ao lado da glândula há alguns folículos da tireoidianos. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

Por outro lado, a calcitonina produzida pelas células parafoliculares da glândula tireoide inibe os osteoclastos, diminuindo a reabsorção de osso e a concentração deste íon no plasma. A calcitonina tem, portanto, ação oposta à do paratormônio. A ação conjunta de ambos os hormônios é um mecanismo importante para regular de maneira precisa o nível de Ca^{2+} no sangue, um fator importante para o funcionamento de muitos processos que ocorrem nas células e tecidos.

Além de aumentar a concentração de Ca^{2+} plasmático, o hormônio da paratireoide reduz a concentração de fosfato no sangue. Esse efeito resulta da atividade do paratormônio em células dos túbulos renais, diminuindo a reabsorção de fosfato e aumentando sua excreção na urina. O paratormônio aumenta indiretamente a absorção de Ca^{2+} no trato digestivo, estimulando a síntese de vitamina D, que é necessária para essa absorção.

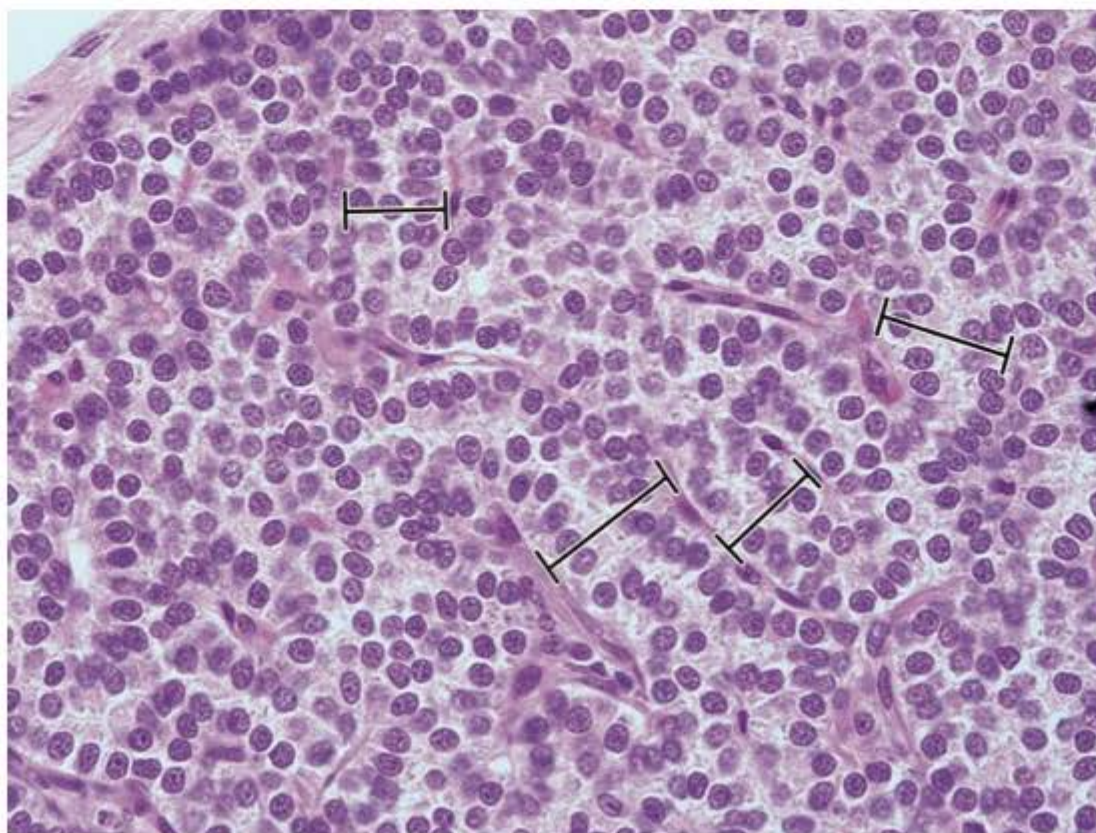



Figura 20.30 Em aumento maior se observam as células principais da paratireoide, organizadas em cordões, alguns dos quais destacados por traços. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

Histologia aplicada

No hiperparatireoidismo diminui a concentração de fosfato no sangue e aumenta a de Ca^{2+}. Essa condição frequentemente produz depósitos patológicos de cálcio em vários órgãos, como rins e artérias. A doença óssea causada pelo hiperparatireoidismo, caracterizada por número aumentado de osteoclastos e múltiplas cavidades ósseas, é conhecida como osteíte fibrosa cística. Ossos de portadores dessa doença são mais frágeis e mais propensos a sofrerem fraturas.

No hipoparatireoidismo estão aumentadas as concentrações de fosfato no sangue e diminuídas as de Ca^{2+}. Os ossos tornam-se mais densos e mais mineralizados.

A menor concentração de Ca^{2+} no sangue pode causar tetania, caracterizada por hiper-reflexia (aumento de resposta de reflexos neurológicos) e contrações espasmódicas localizadas ou generalizadas dos músculos esqueléticos.

▸ Glândula pineal

Também chamada **epífise**, é uma pequena glândula que mede 5 por 8 mm e pesa cerca de 150 mg. Localiza-se na extremidade posterior do terceiro ventrículo, sobre o teto do diencéfalo, com o qual está conectada por um curto pedúnculo.

A pineal é revestida externamente pela pia-máter, da qual partem septos de tecido conjuntivo (contendo vasos sanguíneos e fibras nervosas não mielinizadas) que penetram a glândula, dividindo-a em lóbulos de formas irregulares.

Na pineal predominam dois tipos celulares, **pinealócitos** e **astrócitos**. Em cortes corados por HE, os pinealócitos são vistos com um citoplasma levemente basófilo e grandes núcleos de perfil irregular ou lobados contendo nucléolos bastante evidentes. Constituem 95% das células da pineal. A impregnação por sais de prata mostra que os pinealócitos têm numerosas e longas ramificações com as extremidades dilatadas. Essas células produzem melatonina, um derivado de serotonina, e alguns peptídios ainda mal definidos.

Entre os pinealócitos observam-se núcleos alongados e mais fortemente corados, pertencentes aos **astrócitos**. Como no tecido nervoso, os astrócitos contêm prolongamentos e grande quantidade de filamentos intermediários.

▪ Inervação

Os axônios perdem seus envoltórios de mielina quando penetram a pineal e terminam entre os pinealócitos, estabelecendo sinapses com alguns deles. As terminações axonais contêm um grande número de pequenas vesículas que contêm norepinefrina. Os pinealócitos e os terminais nervosos simpáticos também contêm serotonina.

▪ Papel da pineal no controle de ciclos biológicos

A pineal está envolvida no controle dos biorritmos circadianos, isto é, que duram cerca de 24 h, relacionados com o ciclo de sono e vigília. Além disso, está envolvida também com eventos relacionados com a estação do ano.

A pineal responde a estímulos luminosos que são recebidos pela retina, transmitidos ao córtex cerebral e retransmitidos à pineal por nervos do sistema simpático. A escuridão provoca secreção de melatonina e de vários peptídios, cuja quantidade na circulação, portanto, varia muito durante um ciclo diário de 24 h. Essas moléculas, por sua vez, promovem mudanças rítmicas nas atividades secretoras de vários órgãos. A pineal é importante também no controle do desencadeamento da puberdade.

Areia cerebral é o nome que se dá aos depósitos de fosfato e carbonato de cálcio encontrados frequentemente na pineal de adultos e que aumentam de quantidade com a idade. Essas concreções se localizam na matriz extracelular do tecido conjuntivo. Sendo radiopacas, tornam a pineal bem visível nas radiografias, servindo como ponto de referência em radiografias do crânio. A calcificação da pineal não impede sua atividade, porque, mesmo na idade avançada, quando o acúmulo de concreções é maior, a glândula funciona normalmente, a julgar pelas substâncias ativas e enzimas nela contidas.

▸ Bibliografia

Hipófise

Bhatnagar AS (editor): *The Anterior Pituitary Gland.* Raven Press, 1983.

Braunwald E *et al.*: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill, 2001.

D'Agostino G, Diano S: Alpha-melanocyte stimulating hormone: production and degradation. *J Mol Med* 2010; **88**:1195-1201.

Kaplan SA, Cohen P: The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later. *J Clin Endocr Met* 2007; **92**:4529-4535.

Perez-Castro C *et al.*: Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology. *Physiol Rev* 2012; 1-38.

Yeung CM *et al.*: Cells of the anterior pituitary. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;1441-1449.

Adrenais

Braunwald E *et al.*: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill, 2001.

Christy NP (editor): *The Human Adrenal Cortex.* Harper & Row, 1971.

Ishimoto H, Jaffe RB. Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the feto-placental unit. *Endocr Rev* 2011;**32**:317-55.

James VHT (editor): *The Adrenal Gland.* Raven Press, 1979.

Neville AM, O'Hare MJ: *The Human Adrenal Cortex.* Springer-Verlag, 1982.

Rosol TJ *et al.*: Adrenal gland: structure, function, and mechanisms of toxicity. *Toxicol Pathol* 2001;**29**:41.

Williams GH: Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. *Heart Failure Reviews* 2005; **10**:7-13.

Ilhotas de Langerhans

Cooperstein SJ, Watkins D (editors): *The Islets of Langerhans.* Academic Press, 1981.

Gruppuso PA: Familial hyperproinsulinemia due to proposed defect in conversion of proinsulin to insulin. *New Engl J Med* 1984; **629**:311.

Ganong WF: *Review of Medical Physiology,* 19th ed. Appleton & Lange, 1999.

Orci L *et al.*: The insulin factory. *Sci Am* 1988;**259**:85.

Steiner DJ *et al.*: Pancreatic islet plasticity interspecies comparison of islet architecture and composition. *Islets* 2010; 2:135-145.

Tireoide

Aigerim B, Kopp P: Controversies concerning the role of pendrin as an apical iodide transporter in thyroid follicular cells. *Cell Physiol Biochem* 2011; **28**:491-496.

Braunwald E *et al.*: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, 2001.

Dunn JT, Dunn AD: Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid* 2001;**11**:407.

Ferreira ACF *et al.*: Rapid regulation of thyroid sodium–iodide symporter activity by thyrotrophin and iodine. *J Endocrinol* 2005;**184**:69.

Kohn LD *et al.*: Effects of thyroglobulin and pendrin on iodide flux through the thyrocyte. *Trends Endocrinol Metab* 2001;**12**:10.

Nilsson M: Iodide handling by the thyroid epithelial cell. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;**109**:13.

Stathatos N: Thyroid physiology. *Med Clin North Am* 2012; **96**:165-173.

Twyffels L *et al.*: Pendrin: the thyrocyte apical membrane iodide transporter? *Cell Physiol Biochem* 2011; **28**:491-496.

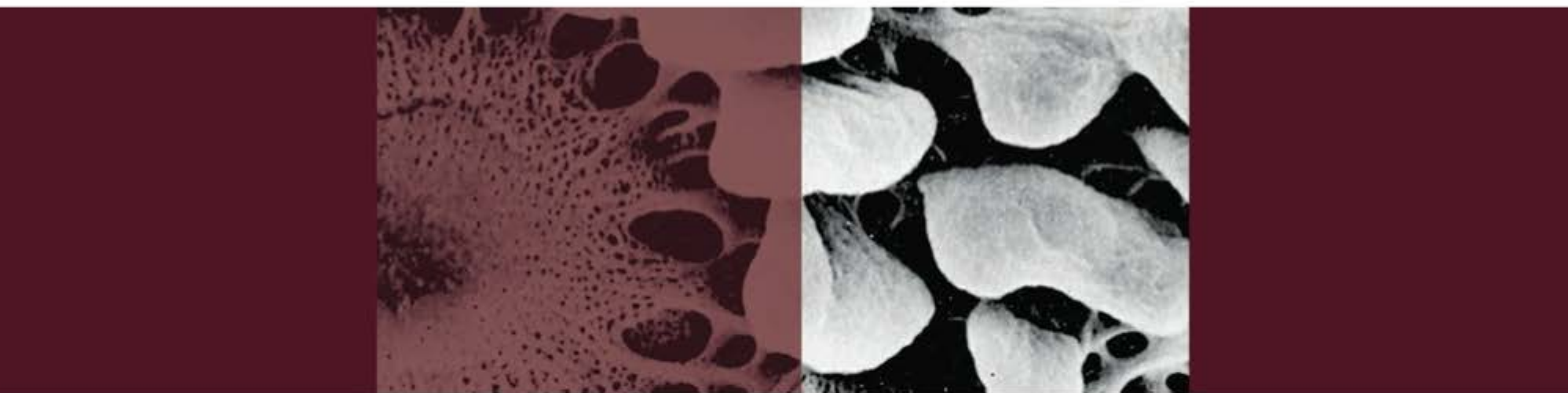
Vaisman M *et al.*: Enzimas envolvidas na organificação tireoideana do iodo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; **48**:9.

Glândulas paratireoides

Gaillard PJ *et al.* (editors): *The Parathyroid Glands*. Univ of Chicago Press, 1965.

Glândula pineal

Sugden D: Melatonin: binding site characteristics and biochemical and cellular responses. *Neurochem Int* 1994;**24**:147.

Tapp E, Huxley M: The histological appearance of the human pineal gland from puberty to old age. *J Pathol* 1972;**108**:137.

21 Aparelho Reprodutor Masculino

▸ Introdução

O aparelho reprodutor masculino é composto pelos testículos, ductos genitais, glândulas acessórias e pênis. A função dupla do testículo é produzir hormônios sexuais masculinos e espermatozoides. A **testosterona** – o principal hormônio produzido nos testículos – e seu metabólito, a di-hidrotestosterona, são muito importantes para a fisiologia do homem. A testosterona tem um papel essencial para a espermatogênese, para a diferenciação sexual durante o desenvolvimento embrionário e fetal e para o controle da secreção de gonadotropinas. A di-hidrotestosterona age em muitos órgãos e tecidos do corpo (p. ex., músculos, padrão da distribuição dos pelos e crescimento de cabelo) durante a puberdade e a vida adulta.

Os ductos genitais e as glândulas acessórias produzem secreções que, impulsionadas por contração de músculo liso, transportam os espermatozoides para o exterior. Essas secreções também fornecem nutrientes para os espermatozoides enquanto eles permanecem no aparelho reprodutor masculino. Os espermatozoides e as secreções dos ductos genitais e glândulas acessórias compõem o **sêmen**, que é introduzido no trato reprodutor feminino pelo pênis.

▸ Testículos

Cada testículo é envolvido por uma grossa cápsula de tecido conjuntivo denso, a **túnica albugínea**. Ela é espessada na superfície dorsal dos testículos para formar o **mediastino** do testículo, do qual partem septos fibrosos. Esses septos penetram o testículo, dividindo-o em aproximadamente 250 compartimentos piramidais chamados **lóbulos testiculares** (Figura 21.1). Esses septos são incompletos, e frequentemente há intercomunicação entre os lóbulos. Cada lóbulo é ocupado por um a quatro **túbulos seminíferos** que se alojam como novelos envolvidos por um tecido conjuntivo frouxo rico em vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e **células intersticiais** (**células de Leydig**). Os túbulos seminíferos produzem as células reprodutoras masculinas, os espermatozoides, enquanto as células intersticiais secretam andrógeno testicular.

Os testículos se desenvolvem em posição retroperitoneal, na parede dorsal da cavidade abdominal. Durante o desenvolvimento fetal, eles migram e se alojam na bolsa escrotal e ficam suspensos na extremidade do cordão espermático. Por causa da migração, cada testículo arrasta consigo um folheto do peritônio, a **túnica vaginal** (Figura 21.1). Esta túnica consiste em uma camada parietal exterior e uma camada visceral interna, que recobrem a túnica albugínea nas porções laterais e anterior do testículo. A bolsa escrotal tem um papel importante na manutenção dos testículos a uma temperatura abaixo da intra-abdominal.

▪ Túbulos seminíferos

Os espermatozoides são produzidos nos túbulos seminíferos, que são túbulos enovelados. Cada testículo tem 250 a 1.000 túbulos seminíferos que medem 150 a 250 μm de diâmetro e 30 a 70 cm de comprimento cada um, sendo o comprimento combinado dos túbulos de um testículo de aproximadamente 250 m. Os túbulos estão dispostos em alças, e suas extremidades se continuam com curtos tubos conhecidos por **túbulos retos**.

Os túbulos retos conectam os túbulos seminíferos a um labirinto de canais anastomosados em forma de rede,

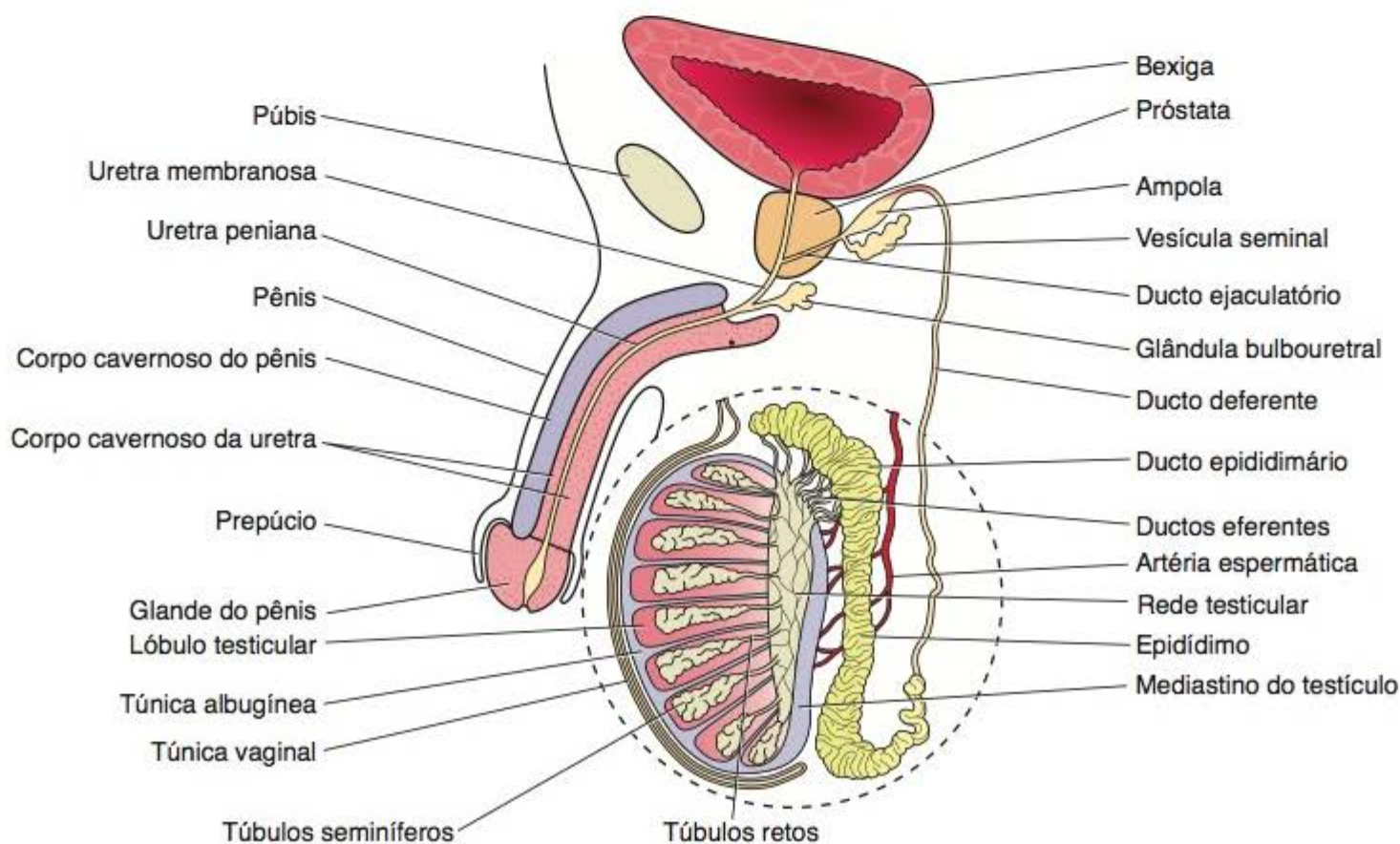



Figura 21.1 Componentes do aparelho reprodutor masculino. O testículo e o epidídimo estão representados em aumento diferente do das outras estruturas.

revestidos por um epitélio simples pavimentoso ou cúbico, constituindo a **rede testicular** no mediastino do testículo. Em continuação, aproximadamente 10 a 20 **ductos eferentes** conectam a rede testicular ao início da porção seguinte do sistema de ductos – o ducto epididimário ou ducto do epidídimo (Figura 21.1).

A parede dos túbulos seminíferos é formada por várias camadas de células denominadas **epitélio germinativo** ou **epitélio seminífero** (Figuras 21.2 e 21.3), o qual é envolvido por uma lâmina basal e por uma bainha de tecido conjuntivo (Figura 21.4). O tecido conjuntivo, por sua vez, é formado por fibroblastos, e sua camada mais interna, aderida à lâmina basal, é formada por **células mioides** achatadas e contráteis e que têm características de células musculares lisas (Figuras 21.4, 21.5 e 21.6). As células intersticiais ou de Leydig se situam nesse tecido conjuntivo e ocupam a maior parte do espaço entre os túbulos seminíferos (Figuras 21.3, 21.4 e 21.5).

O epitélio seminífero é formado por duas populações distintas de células: as **células de Sertoli** e as células que constituem a **linhagem espermatogênica** (Figura 21.4). Essas duas populações têm morfologia, origem embriológica e funções bastante distintas.

As células da linhagem espermatogênica se dispõem em 4 a 8 camadas, e sua função é produzir espermatozoides. As células da linhagem espermatogênica se originaram do saco vitelino do embrião. Por volta do 5º mês de vida fetal um pequeno grupo de células denominadas células germinativas primordiais migra do saco vitelino para a gônada que está em desenvolvimento. Neste local as células proliferam e colonizam a gônada, originando células denominadas **espermatogônias**.

A produção de espermatozoides é chamada **espermatogênese**, um processo que inclui divisão celular por mitose e meiose e é seguida pela diferenciação final das células em espermatozoides, chamada **espermiogênese**.

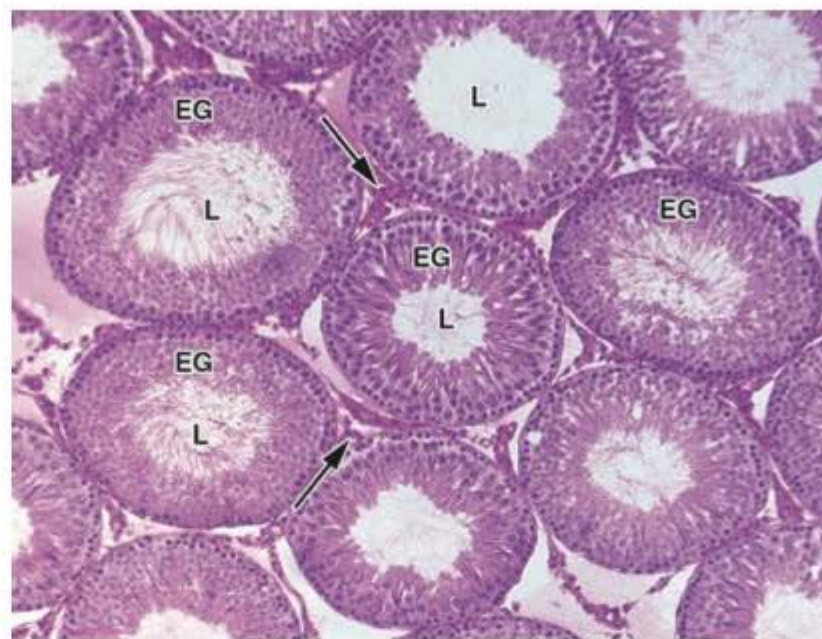



Figura 21.2 Túbulos seminíferos do testículo. Em alguns túbulos estão assinalados o epitélio germinativo (EG) e o lúmen dos túbulos (L). No espaço entre os túbulos existe o tecido intersticial (*setas*). (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

▪ Espermatogênese

O processo começa com as **espermatogônias**, células relativamente pequenas, que medem aproximadamente 12 μm de diâmetro, situadas próximas à lâmina basal do epitélio germinativo (Figuras 21.4, 21.5 e 21.6). Na puberdade as espermatogônias iniciam um processo contínuo de divisões mitóticas e produzem sucessivas gerações de células. As células-filhas podem seguir dois caminhos: continuar se dividindo, mantendo-se como células-tronco de

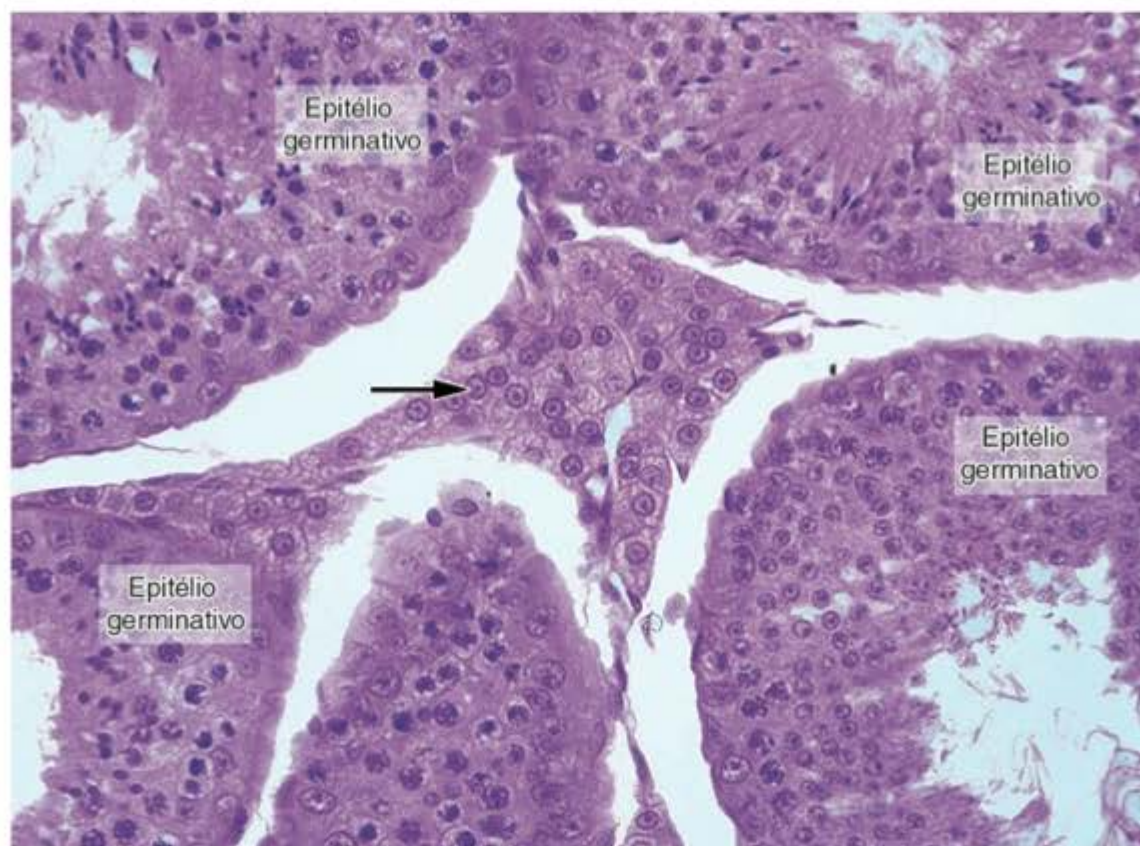



Figura 21.3 Túbulos seminíferos do testículo. O epitélio germinativo é espesso e sua constituição celular varia de um túbulo para outro. Um grande agrupamento de células intersticiais (células de Leydig) com citoplasma claro e núcleos redondos é observado no espaço entre os túbulos (*seta*). (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

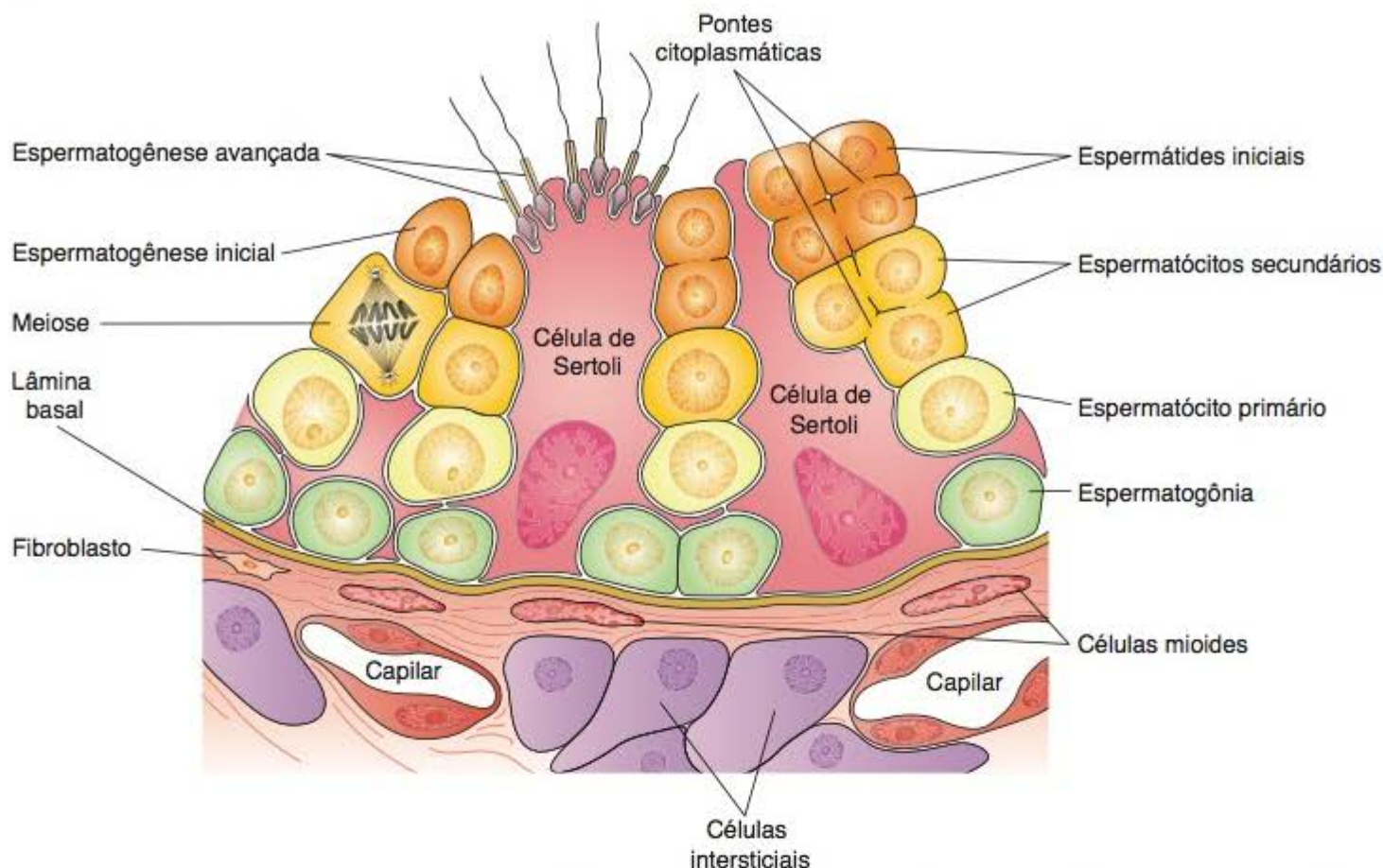



Figura 21.4 Desenho esquemático de um segmento da parede de um túbulo seminífero. O epitélio seminífero é formado por duas populações celulares: as várias células que constituem a linhagem espermatogênica e as células de Sertoli. A parede lateral das células de Sertoli não é regular, porém tem muitas reentrâncias em que se alojam células da linhagem espermatogênica. Em torno do túbulo há células mioides, tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e células intersticiais (células de Leydig).

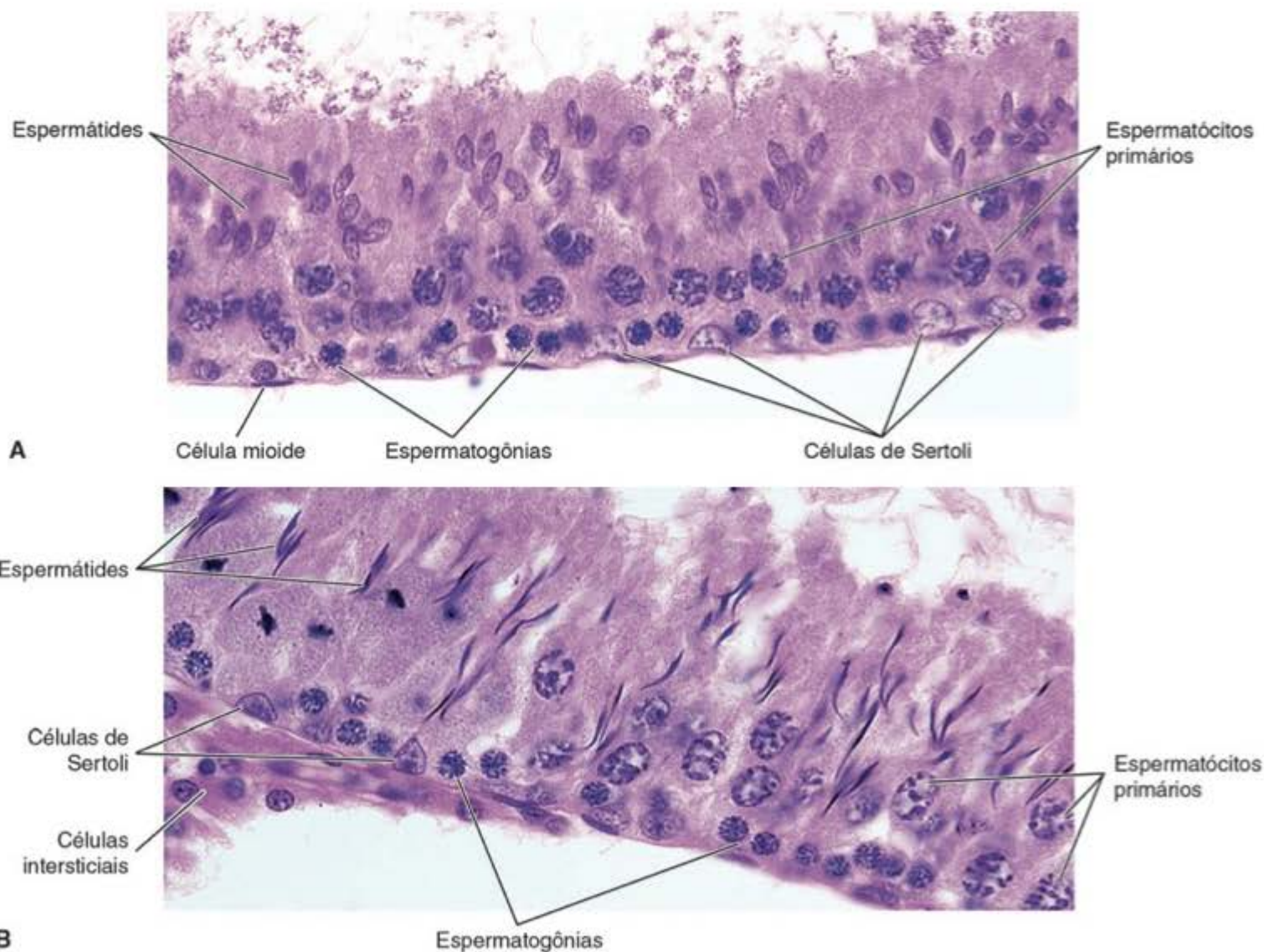



Figura 21.5 Alguns componentes do epitélio germinativo. As espermatogônias e espermatócitos primários são facilmente distinguíveis nos cortes histológicos. As células de Sertoli são reconhecidas pelos seus núcleos claros e às vezes angulosos, com nucléolo proeminente. **A.** Na região do túbulo seminífero mais próxima do seu lúmen há espermátides no início de sua maturação para espermatozoides: seus núcleos são claros e ovais ou elípticos. **B.** As espermátides estão em estágio final de sua maturação: os núcleos têm cromatina densa, são bastante alongados e suas extremidades, afiladas. (Fotomicrografia. HE. Grande aumento.)

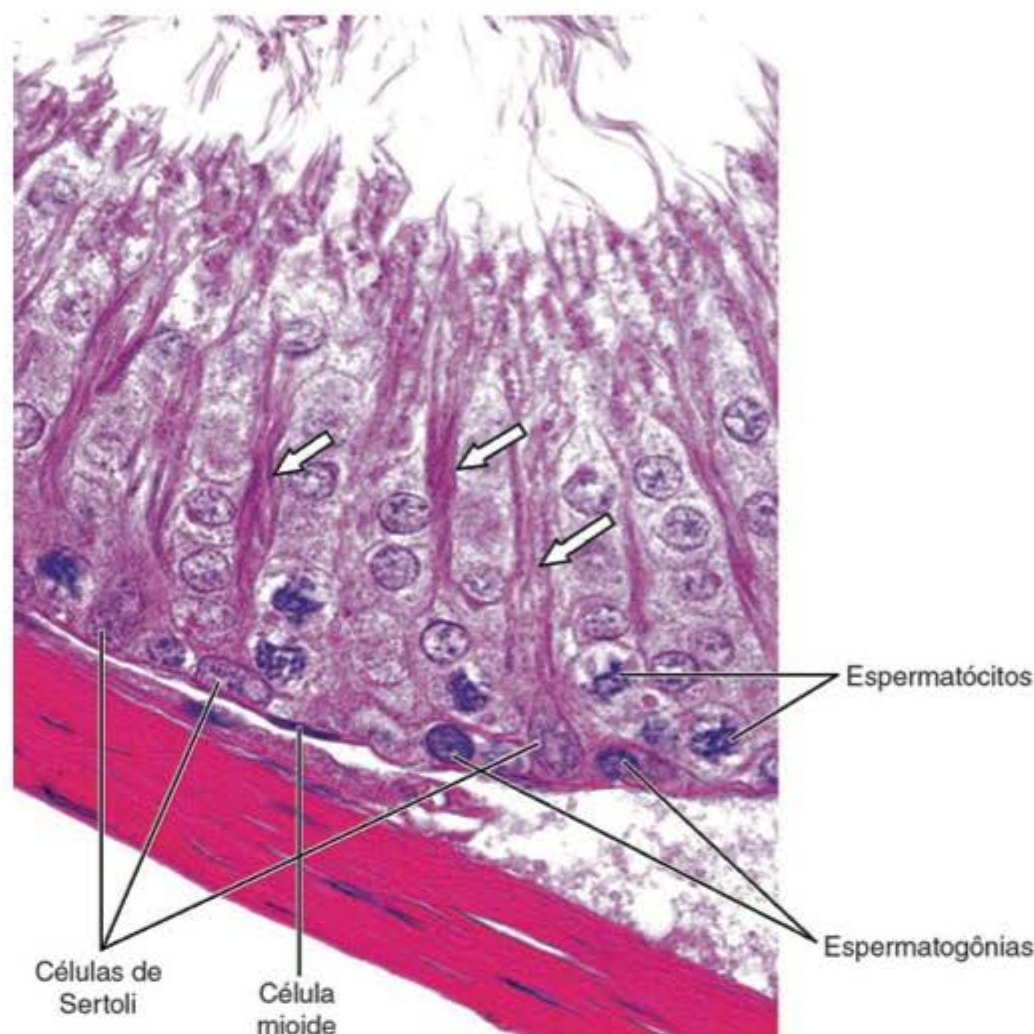



Figura 21.6 Alguns componentes do epitélio germinativo. Flagelos de espermátides alojadas nas células de Sertoli formam feixes (*setas*) que se projetam em direção ao lúmen do túbulo seminífero. (Fotomicrografia. HE. Grande aumento.)

outras espermatogônias (chamadas **espermatogônias de tipo A**), ou diferenciarem-se durante sucessivos ciclos de divisão mitóticas para se tornar **espermatogônias de tipo B** (Figura 21.7). Nas preparações histológicas comuns não é possível distinguir os dois tipos de espermatogônias.

As **espermatogônias de tipo B** passam por alguns ciclos mitóticos em que as células-filhas não se separam completamente, e, ao final dessas divisões, originam **espermatócitos primários** (Figura 21.7). Estes e seus descendentes continuam unidos por pontes citoplasmáticas até o final da espermatogênese (Figura 21.7). Os espermatócitos primários são as maiores células da linhagem espermatogênica e podem ser distinguidos por: (1) achados de cromossomos nos seus núcleos, pois a prófase I da meiose é muito longa; (2) sua localização próxima à lâmina basal (Figuras 21.4, 21.5 e 21.6).

Os espermatócitos primários duplicam seu DNA e, portanto, têm 46 cromossomos e o dobro da quantidade de DNA de uma célula diploide (a célula somática habitual do organismo). Durante a anáfase da primeira divisão da meiose os cromossomos homólogos se separam. Resultam dessa divisão duas células menores chamadas **espermatócitos secundários** (Figuras 21.4 e 21.7), os quais têm 23 cromossomos, porém a quantidade habitual (diploide) de DNA, uma vez que cada um de seus cromossomos é constituído por duas cromátides. Os dois espermatócitos secundários entram na segunda divisão da meiose, originando duas células, as **espermátides** (Figura 21.7), cada uma com 23 cromossomos e metade da quantidade regular de DNA (são células haploides). Dessa maneira, pela meiose, formam-se células com metade do número e da quantidade de DNA das células somáticas do organismo.

Como a prófase dos espermatócitos primários dura cerca de 22 dias, a maioria dos espermatócitos encontrada nos cortes de testículo é vista nesta fase. É difícil observar espermatócitos secundários porque essas células permanecem um período muito curto em interfase e, logo após serem formados, entram na segunda divisão da meiose, originando as espermátides.

Para saber mais

Natureza clonal da espermatogênese

As células-filhas resultantes das divisões das espermatogônias de tipo A se separam até que uma dessas células se torne comprometida para se transformar em uma espermatogônia de tipo B. A partir desse momento, as células que resultam da divisão dessas células não se separam completamente, mas permanecem unidas por pontes citoplasmáticas (Figura 21.7). Essas pontes intercelulares tornam possível a comunicação entre os espermatócitos primários e secundários e espermátides derivados de uma única espermatogônia e podem contribuir para o sincronismo dos eventos da espermatogênese. Esse detalhe pode ser importante para entender o ciclo do epitélio de seminíferos (descrito adiante). Quando o processo de maturação das espermátides é completado, a perda de citoplasma e das pontes citoplasmáticas leva à separação das espermátides.

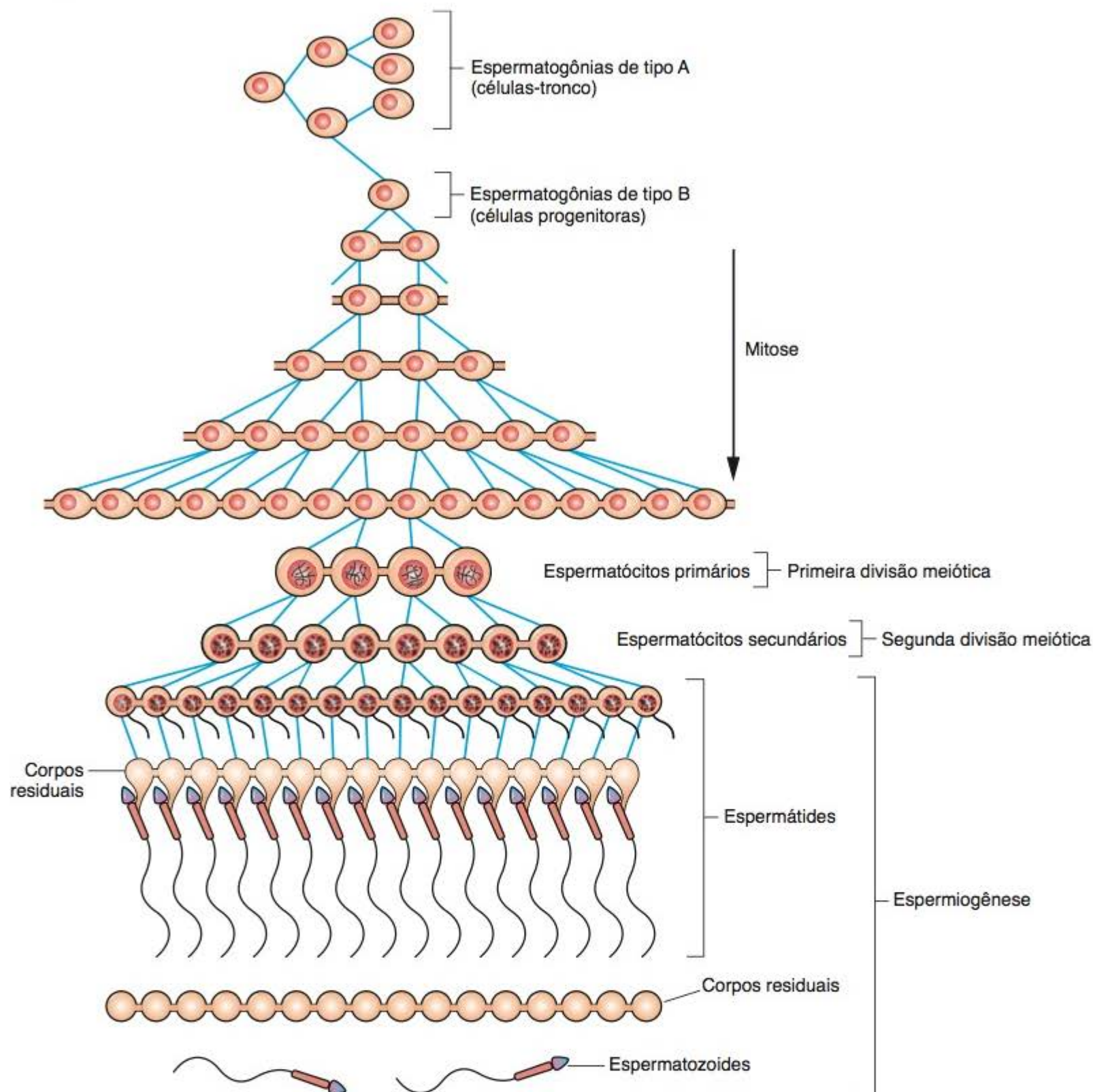



Figura 21.7 Este desenho esquemático mostra a natureza clonal das células germinativas. As espermatogônias de tipo A se dividem, produzindo células-filhas que continuam a se dividir. Algumas das células-filhas tornam-se comprometidas com a diferenciação em espermatogônias de tipo B e não se separam nas divisões sucessivas, permanecendo presas por pontes citoplasmáticas. Essas células, depois, entram em meiose e resultam finalmente em espermatozoides maduros. Grupos de espermatozoides são, portanto, derivados de uma única espermatogônia de tipo B, constituindo pequenos clones de células unidas por pontes citoplasmáticas e que voltam a ser individualizadas após a perda dos corpos residuais e a maturação completa dos espermatozoides. (Adaptada de M. Dym e D. W. Fawcet.)

Espermiogênese

Espermiogênese é o nome da fase final de produção de espermatozoides. Durante esse processo as espermátides se transformam em espermatozoides, células altamente especializadas para transferir o DNA masculino ao ovócito. Nenhuma divisão celular ocorre durante esta transformação.

As espermátides podem ser distinguidas por: (1) seu pequeno tamanho (7 a 8 μm de diâmetro); (2) núcleos com quantidades crescentes de cromatina condensada e formas variadas, inicialmente redondos e depois cada vez mais alongados; (3) posição perto do lúmen dos túbulos seminíferos (Figuras 21.4 a 21.8).

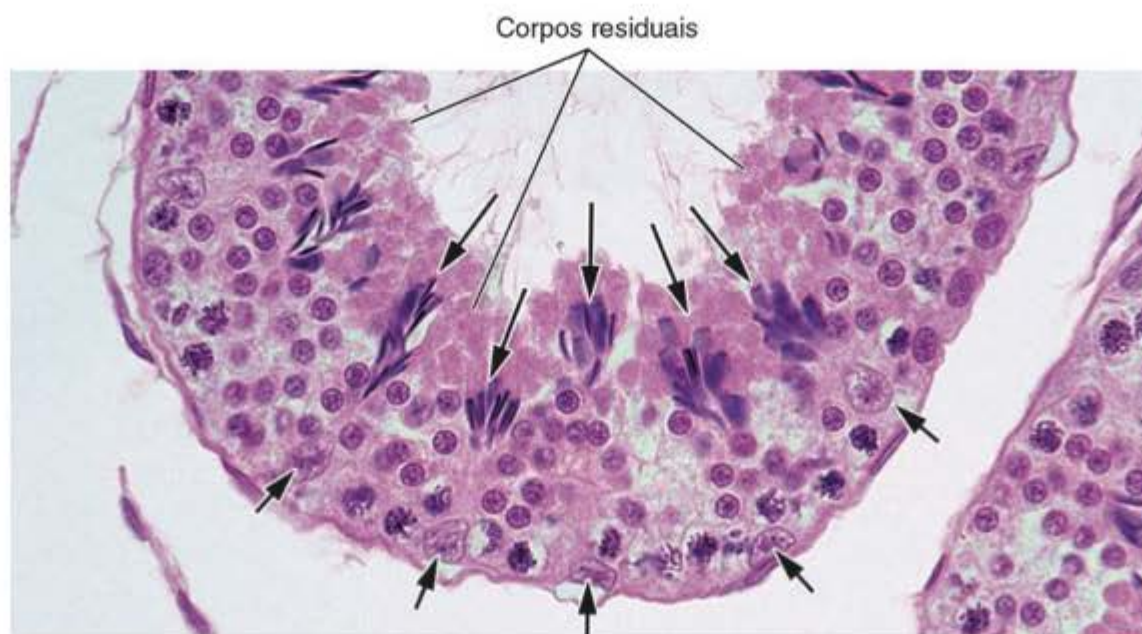
A espermiogênese é um processo complexo, que inclui: (1) formação de uma estrutura chamada acrossomo; (2) condensação e alongamento do núcleo; (3) desenvolvimento do flagelo; (4) perda da maior parte do citoplasma. O resultado final é o espermatozoide maduro, que é liberado no lúmen do túbulo seminífero. A espermiogênese pode ser dividida em três etapas – do complexo de Golgi, do acrossomo e de maturação –, descritas a seguir.

Corpos residuais

Figura 21.8 Alguns componentes do epitélio germinativo. Grupos de espermátides (*setas longas*) em adiantado estágio de maturação formam pequenos tufos, pois estão inseridos nas reentrâncias de células de Sertoli (*setas curtas*). Os corpos residuais são a porção de citoplasma das espermátides que é desprezada ao final da formação dos espermatozoides.

Etapa do complexo de Golgi

O citoplasma das espermátides contém um complexo de Golgi bastante desenvolvido (Figura 21.9). Pequenos grânulos PAS-positivos chamados **grânulos pró-acrossômicos** acumulam-se no complexo de Golgi. Depois, fundem-se para formar um único **grânulo acrossômico** no interior de uma vesícula limitada por membrana, chamada **vesícula acrossômica** (Figura 21.9). Os centríolos migram para perto da superfície da célula, em posição oposta à vesícula acrossômica, e iniciam a formação do axonema (o conjunto de microtúbulos que formam o eixo central de um flagelo).

Etapa do acrossomo

A vesícula e o grânulo acrossômico se estendem sobre a metade anterior do núcleo como um capuz e passam a ser chamados inicialmente de **capuz acrossômico** e finalmente de **acrossomo** (Figuras 21.9 e 21.10).

O acrossomo contém várias enzimas hidrolíticas, como hialuronidase, neuraminidase, fosfatase ácida e uma protease que tem atividade semelhante à da tripsina. O acrossomo, portanto, assemelha-se a um lisossomo. As enzimas são capazes de dissociar as células da *corona radiata* e de digerir a zona pelúcida, estruturas que envolvem os ovócitos.

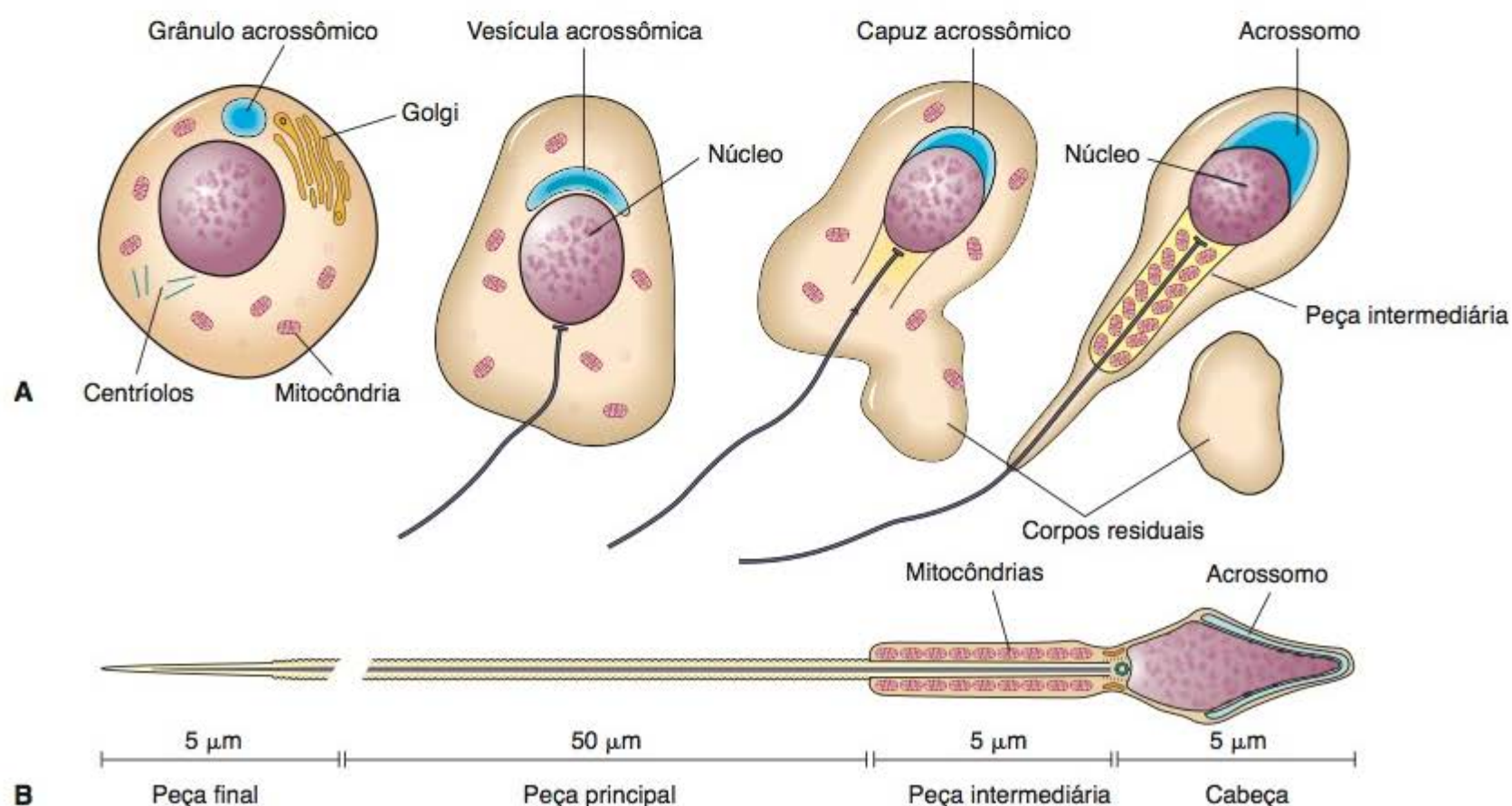



Figura 21.9 A. Principais modificações pelas quais passam as espermátides durante a espermiogênese. **B.** Principais partes de um espermatozoide maduro.

Quando os espermatozoides encontram um ovócito, vários pontos da membrana externa do acrossomo se fundem com a membrana citoplasmática do espermatozoide, liberando as enzimas acrossômicas no espaço extracelular. Esse processo, chamado **reação acrossômica**, é um dos primeiros passos da fertilização.

O **flagelo** cresce a partir de um dos centríolos enquanto mitocôndrias se acumulam ao redor da porção proximal do flagelo, chamada de peça intermediária (Figura 21.9). A disposição das mitocôndrias é outro exemplo da concentração dessas organelas em locais relacionados com movimento celular e alto consumo de energia. O movimento flagelar é resultado da interação entre microtúbulos, ATP e dineína, uma proteína com atividade de ATPase.

Durante essa etapa final da espermiogênese, o núcleo das espermátides se torna mais alongado e condensado. O núcleo volta-se para a base do túbulo seminífero e o flagelo se projeta em seu lúmen. Como os grupos de espermátides ficam alojados em reentrâncias da célula de Sertoli (ver mais adiante), frequentemente se observam tufos de esper-

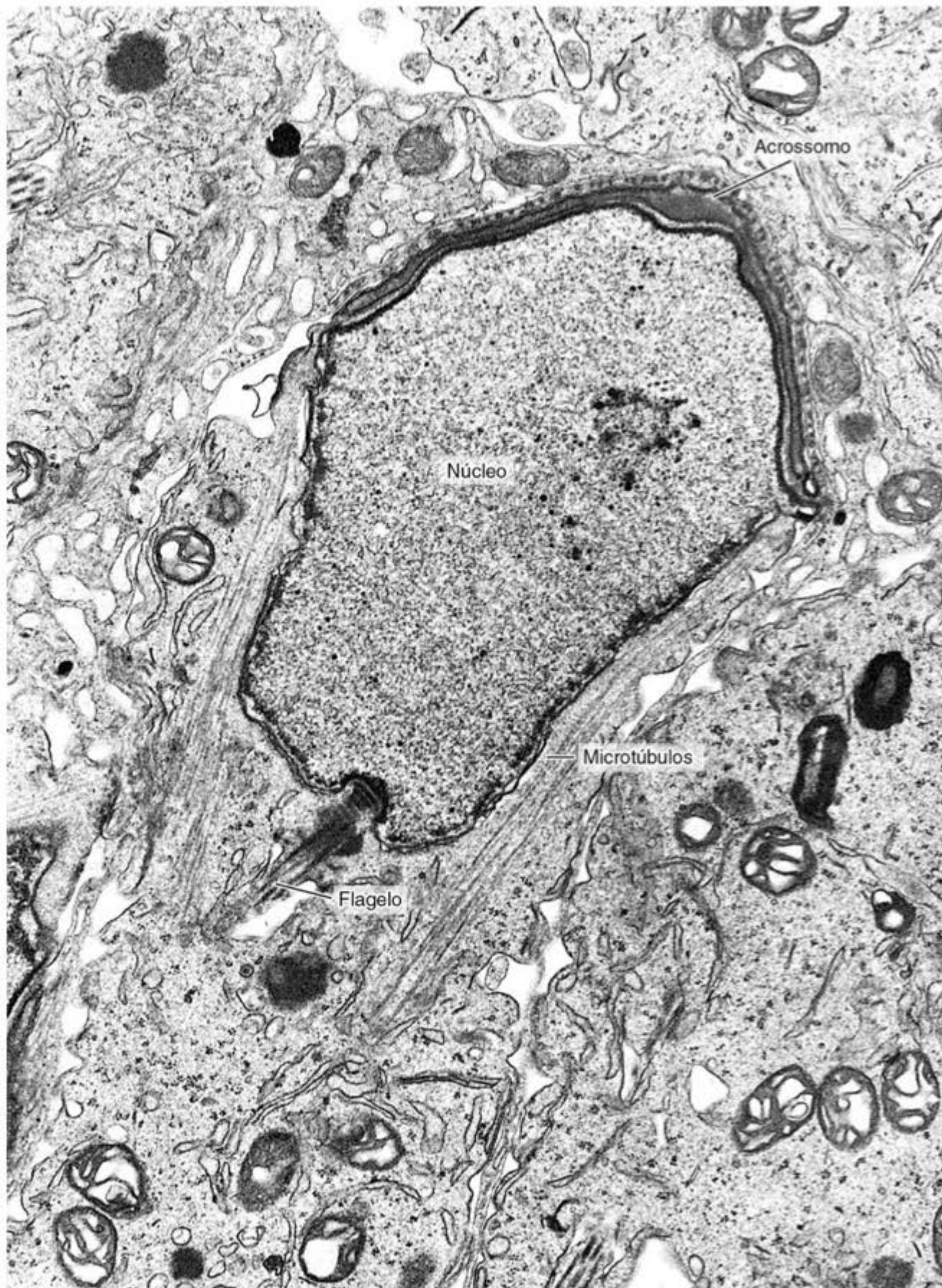



Figura 21.10 No centro da elétron-micrografia observa-se uma espermátide com seu núcleo parcialmente recoberto pelo acrossomo e o flagelo emergindo do polo oposto. (Micrografia eletrônica. Médio aumento. Cortesia de K.R. Porter.)

mátides com seus flagelos voltados para o lúmen do túbulo (Figuras 21.6 e 21.8).

Histologia aplicada

Síndrome dos cílios imóveis

A síndrome dos cílios imóveis é caracterizada por espermatozoides imóveis e infertilidade. Deve-se à falta de dineína ou de outras proteínas requeridas para a motilidade ciliar e flagelar. Essa disfunção é normalmente acompanhada de infecções respiratórias crônicas, causadas pela menor motilidade dos cílios das células do epitélio respiratório.

Etapa de maturação

Uma grande parte do citoplasma das espermátides é desprendida, formando os chamados **corpos residuais** (Figura 21.8), que são fagocitados pelas células de Sertoli, e os espermatozoides são liberados no lúmen do túbulo. Espermatozoides maduros podem ser vistos nas Figuras 21.9 e 21.11.

Os espermatozoides liberados no lúmen dos túbulos são transportados ao epidídimo em um meio apropriado, o **fluido testicular**, produzido pelas células de Sertoli e pelas células da rede testicular. Esse fluido contém esteroides, proteínas, íons e uma proteína ligante de andrógeno que transporta testosterona.

Para saber mais

Ciclo do epitélio seminífero

A injeção experimental de 3H-timidina nos testículos de voluntários mostrou que, em humanos, as modificações que se iniciam na fase de espermatogônia e terminam com a formação de espermatozoides duram aproximadamente 64 dias.

A espermatogênese não ocorre de modo simultâneo e sincrônico quando se comparam vários túbulos seminíferos, e também não é sincronizada dentro de cada túbulo. Isso significa que, em cada pequeno local da parede dos túbulos, a espermatogênese prossegue mais ou menos independentemente das regiões adjacentes. Por causa dessa assincronia, áreas diferentes da secção de um túbulo, como também seções de túbulos diferentes, exibem fases diferentes de espermatogênese. A assincronia também explica por que são encontrados espermatozoides no lúmen de alguns túbulos seminíferos e somente são achadas espermátides em outros. Esta assincronia é resultado de um fenômeno chamado ciclo do epitélio seminífero.

Células de Sertoli

As **células de Sertoli** são elementos essenciais para a produção de espermatozoides. Elas são piramidais, sendo que a sua superfície basal adere à lâmina basal dos túbulos e suas extremidades apicais estão no lúmen dos túbulos.

Ao microscópio de luz, as células de Sertoli são reconhecidas principalmente pelos seus núcleos que se situam na base dos túbulos seminíferos. Esses núcleos são vesiculares, claros, frequentemente angulosos ou triangulares e comumente contêm um nucléolo evidente. O citoplasma das células de Sertoli não é visto com facilidade, e, por isso, os limites dessas células são mal definidos. Uma das causas dessa dificuldade são os numerosos **recessos** formados na superfície das células. Esses recessos têm grande importância, pois as células da linhagem espermatogênica se alojam

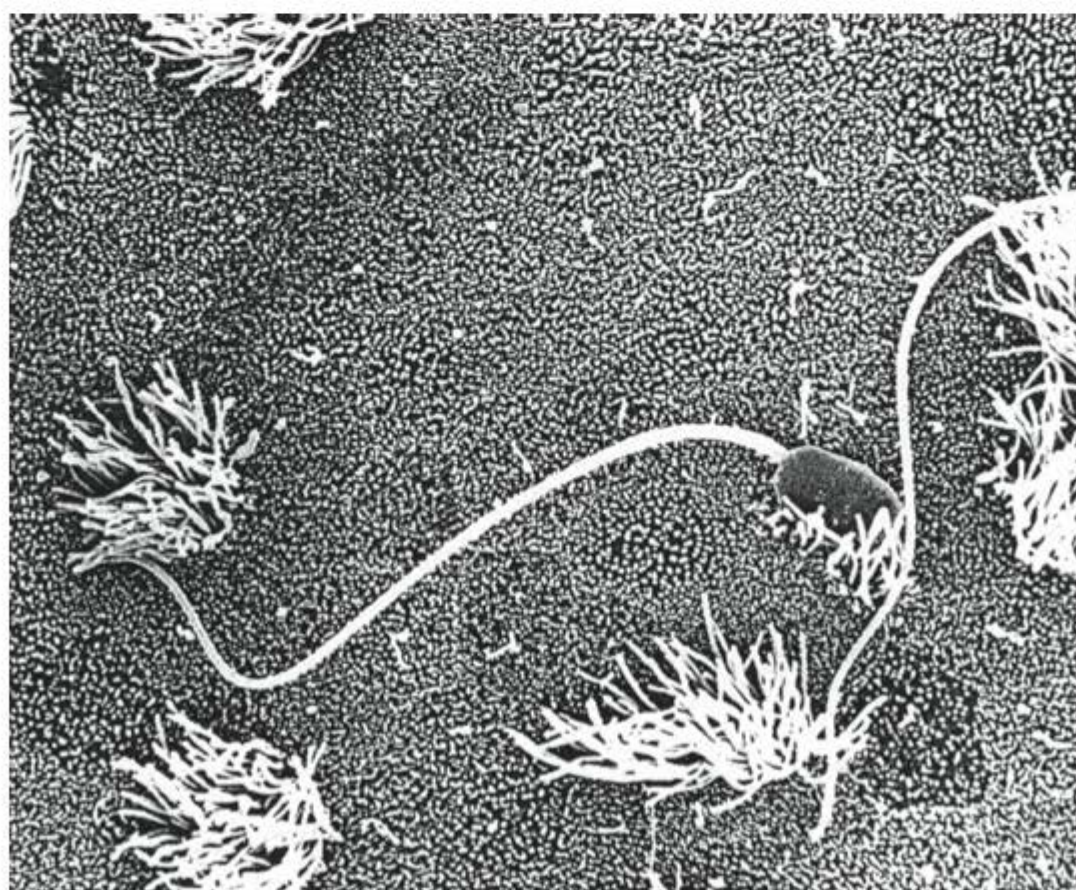



Figura 21.11 Espermatozoides na cavidade uterina de um roedor, observados por microscopia eletrônica de varredura. Os tufos de filamentos são cílios de células ciliadas da mucosa uterina. (Reproduzida, com autorização, de Motta P, Andrews PM, Porter KR: *Microanatomy of Cells and Tissue Surfaces: An Atlas of Scanning Electron Microscopy*, Lea & Febiger, 1977. Società Editrice Libraria, protegido por direitos autorais [Milan]. Médio aumento.)

neles e passam pelo processo de meiose e pela maturação final que termina com a formação dos espermatozoides (Figuras 21.4, 21.8 e 21.12).

Para saber mais

Ultraestrutura das células de Sertoli

A microscopia eletrônica revela que as células de Sertoli contêm abundante retículo endoplasmático agranuloso, algum retículo endoplasmático granuloso, um complexo de Golgi bem desenvolvido e numerosas mitocôndrias e lisossomos. O perfil do núcleo é frequentemente triangular e apresenta reentrâncias; exibe pouca heterocromatina e um nucléolo proeminente.

Células de Sertoli adjacentes são unidas por junções ocludentes encontradas nas suas paredes basolaterais, formando uma barreira chamada **barreira hematotesticular** (Figura 21.12). As espermatogônias permanecem no **compartimento basal** situado abaixo da barreira. Esse compartimento é contínuo com o tecido conjuntivo e, portanto, comunica-se com o resto do organismo. Algumas das células que resultam da divisão de espermatogônias atravessam essas junções e ocupam o **compartimento adluminal**, situado sobre a barreira, e iniciam a espermatogênese. Espermatócitos e espermátides, portanto, ocupam o compartimento adluminal. Essas células se localizam em recessos das paredes laterais e do ápice das células de Sertoli, enquanto os flagelos das espermátides formam tufos que se estendem para o lúmen dos túbulos (Figura 21.6). Os espermatozoides são provavelmente libertados dos recessos por movimentos do ápice das células de Sertoli, com a participação de microtúbulos e microfilamentos.

As células de Sertoli em mamíferos não se dividem durante a vida sexual madura. Elas são extremamente resistentes a condições adversas como infecções, desnutrição e radiações e têm uma taxa muito melhor de sobrevivência depois dessas agressões que as células da linhagem espermatogênica.

Funções das células de Sertoli

Suporte, proteção e suprimento nutricional dos espermatozoides em desenvolvimento

Conforme já mencionado, as células da série espermatogênica são interconectadas por pontes citoplasmáticas. Essa rede de células é apoiada fisicamente por reentrâncias do

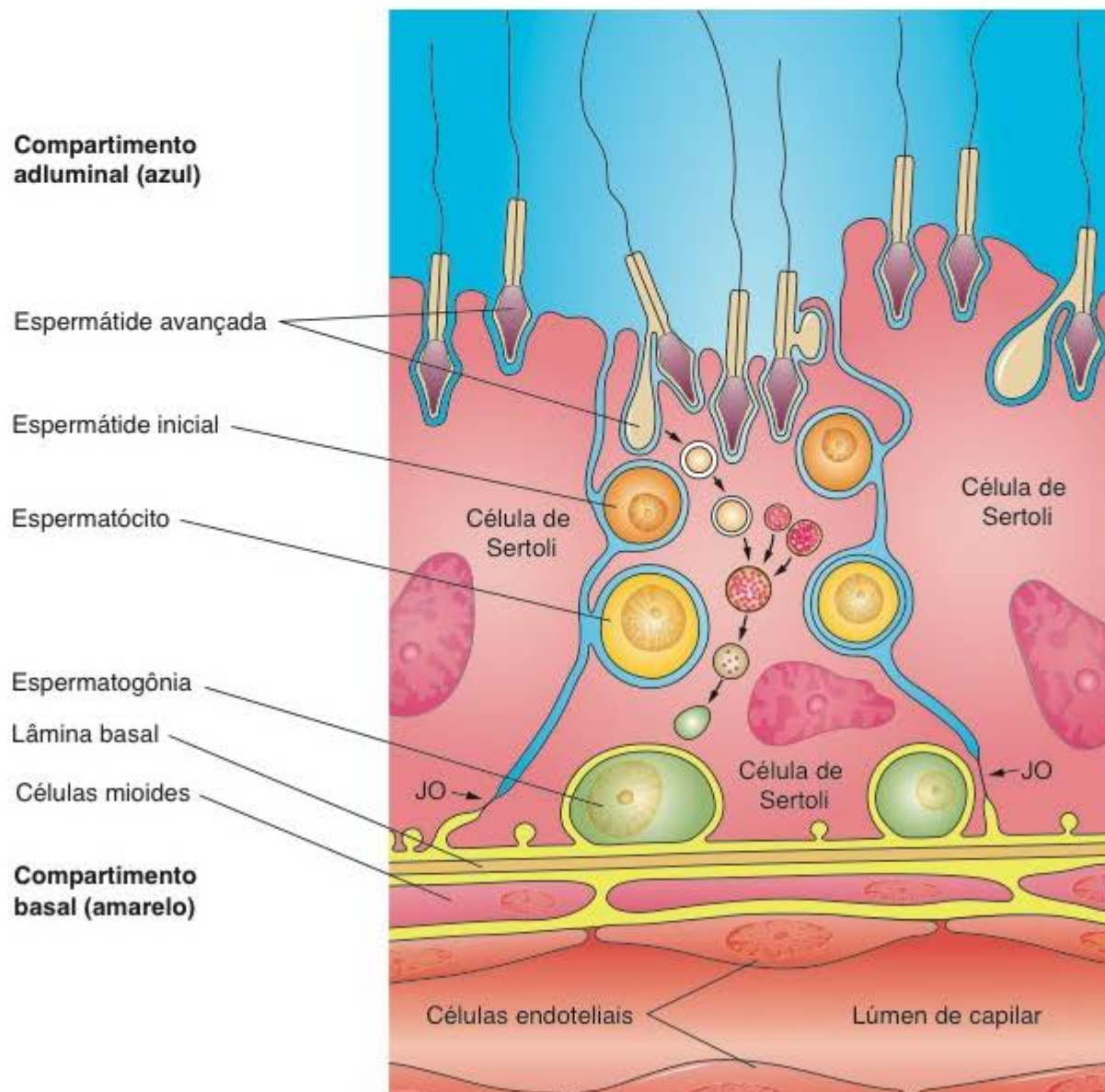



Figura 21.12 Barreira hematotesticular formada pelas células de Sertoli. Células de Sertoli adjacentes se prendem lateralmente por junções oclusivas (JO) que dividem o túbulo seminífero em dois compartimentos e impedem a livre passagem de substâncias entre ambos. O compartimento basal compreende o espaço intersticial e os espaços ocupados pelas espermatogônias. O segundo compartimento, chamado adluminal, compreende o lúmen do túbulo e o espaço que se entende entre células adjacentes desde o lúmen até as junções oclusivas. Este compartimento contém espermatócitos, espermátides e espermatozoides.

citoplasma das células de Sertoli. Como os espermatócitos, as espermátides e os espermatozoides são isolados do contato direto do plasma pela barreira hematotesticular, essas células dependem das células de Sertoli para a troca de nutrientes e metabólitos. A barreira formada pelas células de Sertoli também protege os espermatozoides de ataque imunológico (discutido a seguir).

Fagocitose

Durante a espermiogênese, o excesso de citoplasma das espermátides é liberado sob a forma de corpos residuais. Esses fragmentos de citoplasma são fagocitados e digeridos por células de Sertoli.

Secreção

As células de Sertoli secretam continuamente nos túbulos seminíferos um fluido que é transportado na direção dos ductos genitais e é usado para transporte de espermatozoides. A secreção de uma proteína ligante de andrógeno (*androgen-binding protein*, ABP) pelas células de Sertoli é controlada por hormônio foliculoestimulante e por testosterona, servindo para concentrar testosterona nos túbulos seminíferos, onde ela é necessária para estimular a espermatogênese. Células de Sertoli podem converter testosterona em estradiol e também secretam um peptídio chamado inibina, que suprime a síntese e a liberação de FSH na hipófise.

Produção do hormônio antimülleriano

O hormônio antimülleriano é uma glicoproteína que age durante o desenvolvimento embrionário para promover a regressão dos ductos de Müller (ductos paramesonéfricos) em fetos do sexo masculino e induzir o desenvolvimento de estruturas derivadas dos ductos de Wolff (ductos mesonéfricos).

Barreira hematotesticular

Os capilares sanguíneos dos testículos são do tipo fenestrado e possibilitam a passagem de moléculas grandes. No entanto, a existência de uma barreira entre o sangue e o interior dos túbulos seminíferos explica por que são achadas poucas substâncias do sangue no fluido testicular. As espermatogônias têm livre acesso a substâncias encontradas no sangue. As junções oclusivas entre as células de Sertoli, entretanto, formam uma barreira à passagem de moléculas grandes pelo espaço entre elas. Assim, as células de etapas mais avançadas da espermatogênese são protegidas de substâncias do sangue, de agentes nocivos e provavelmente de reconhecimento imunológico por linfócitos.

▪ Fatores que influenciam a espermatogênese

Hormônios

Hormônios são os fatores mais importantes no controle da espermatogênese, a qual depende da ação dos hormônios FSH e LH da hipófise sobre as células do testículo. FSH age nas células de Sertoli, promovendo a síntese e a secreção de proteína ligante de andrógeno-ABP. LH age nas células intersticiais, estimulando a produção de testosterona. Testosterona se difunde das células intersticiais para o interior do túbulo seminífero e se combina com a ABP. Dessa maneira se mantém uma alta concentração de testosterona no túbulo seminífero, condição muito importante para estimular a espermatogênese (Figura 21.13).

Temperatura

A temperatura é muito importante para o controle da espermatogênese, que só acontece a temperaturas abaixo da corporal, de 37°C. A temperatura dos testículos é de aproximadamente 35°C e é controlada por meio de vários mecanismos. Um rico plexo venoso (o **plexo pampiniforme**) envolve as artérias dos testículos e forma um sistema contracorrente de troca de calor, que é importante para manter a temperatura testicular. Outros fatores são a evaporação de suor da pele da bolsa escrotal, que contribui para a perda de calor, e a contração de músculos cremastéricos do cordão espermático que tracionam os testículos em direção aos canais inguinais, nos quais a sua temperatura pode ser aumentada.

Outros fatores

Desnutrição, alcoolismo e várias substâncias levam a alterações nas espermatogônias, causando diminuição na produção de espermatozoides. Irradiações (p. ex., raios X) e sais de cádmio são bastante tóxicos para as células da linhagem espermatogênica, causando a morte dessas células e esterilidade nos indivíduos acometidos. O fármaco bussulfan age nas células germinais; quando é administrado a ratas prenhes, promove a morte das células germinais de

Histologia aplicada

A diferenciação de espermatogônias leva ao aparecimento de proteínas esperma-específicas nas células descendentes das gônias. Como a maturidade sexual acontece muito tempo depois do desenvolvimento da imunocompetência, células poderiam ser reconhecidas como estranhas durante a espermatogênese e poderiam provocar uma resposta imune que as destruiria. A barreira hematotesticular impediria interações entre proteínas das células descendentes das espermatogônias e o sistema imune, protegendo contra uma reação autoimune. Traumatismos no testículo podem romper a barreira e podem fazer com que o sistema imune reconheça essas proteínas.

Histologia aplicada

Falhas na descida dos testículos durante a vida fetal (criptorquidismo) mantêm esses órgãos à temperatura de 37°C, que inibe a espermatogênese. A espermatogênese pode ocorrer normalmente se os testículos forem movidos cirurgicamente para a bolsa escrotal, se não tiverem permanecido muito tempo em temperaturas altas após o início da espermatogênese. Por essa razão, é importante examinar recém-nascidos do sexo masculino para conferir se os testículos estão na bolsa escrotal. Embora a proliferação das células germinativas seja inibida pela temperatura abdominal, o mesmo não acontece com a síntese de testosterona. Isso explica por que os homens com criptorquidismo podem ser estéreis, mas desenvolvem características masculinas secundárias e alcançam ereção.

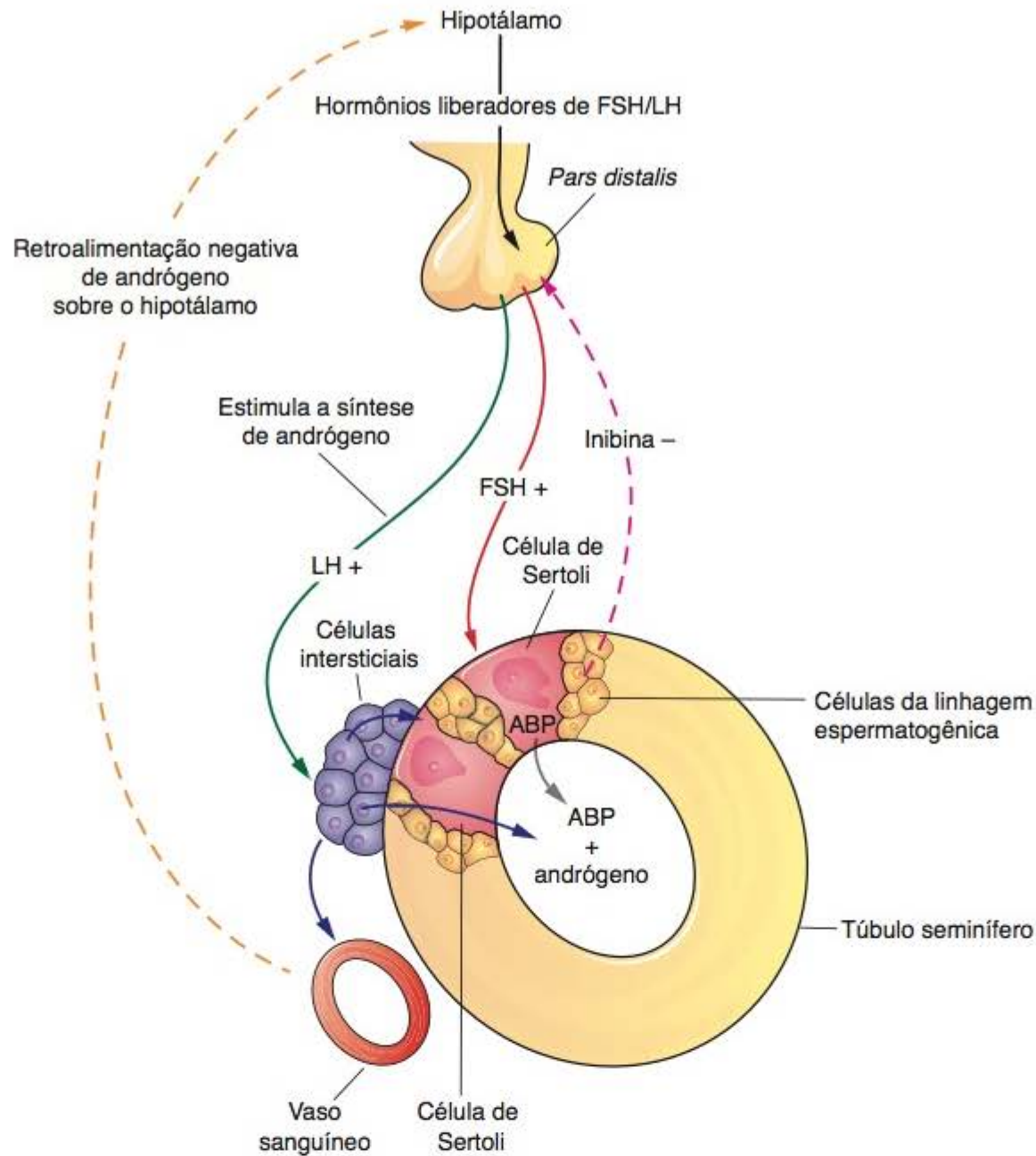



Figura 21.13 Controle hormonal do testículo. O hormônio luteinizante estimula as células intersticiais (de Leydig), e o hormônio foliculoestimulante estimula as células do túbulo seminífero. Inibina, um hormônio proteico produzido pelas células de Sertoli, inibe a secreção de FSH pela hipófise. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Bloom W, Fawcett DW: *A Texbook of Histology*, 10th ed. Saunders, 1975.)

seus fetos, os quais são estéreis, e seus túbulos seminíferos contêm apenas células de Sertoli.

▪ Tecido intersticial

O tecido intersticial do testículo é importante para a nutrição das células dos túbulos seminíferos, transporte de hormônios e produção de andrógenos. Os espaços entre os túbulos seminíferos do testículo são preenchidos com tecido conjuntivo, nervos, vasos sanguíneos e linfáticos. Os capilares sanguíneos do testículo são fenestrados e possibilitam a passagem livre de macromoléculas, como as proteínas do sangue. O tecido conjuntivo tem vários tipos de células, que incluem fibroblastos, células conjuntivas indiferenciadas, mastócitos e macrófagos.

Durante a puberdade, torna-se mais evidente um tipo adicional de célula, arredondada ou poligonal, e que tem um núcleo central e um citoplasma eosinófilo rico em pequenas gotículas de lipídios (Figura 21.3): são as **células intersticiais do testículo** ou **células de Leydig**, que têm características de células produtoras de esteroides (descritas no Capítulo 4). Essas células produzem a **testosterona**, hormônio masculino responsável pelo desenvolvimento das características sexuais masculinas secundárias. A testosterona é sintetizada por enzimas encontradas em mitocôndrias e no retículo endoplasmático liso, um exemplo de cooperação entre organelas.

A atividade e o número das células intersticiais dependem de estímulo hormonal. No adulto essas células são estimuladas pelo hormônio luteinizante da hipófise (Figura 21.13). Durante a gravidez humana, o hormônio gonadotrópico da placenta passa do sangue materno para o fetal, estimulando as abundantes células intersticiais dos testículos fetais a produzirem andrógenos. A existência desses hormônios na gestação é necessária para a diferenciação embrionária da genitália masculina.

As células intersticiais embrionárias permanecem diferenciadas por até 4 meses de gestação e então regridem, havendo diminuição das taxas de testosterona circulante no feto. As células permanecem inativas ao longo do restante da gravidez e até o período pré-púbere, quando retomam a síntese de testosterona, estimuladas pelo hormônio lutei-

nizante da hipófise. Tumores de células intersticiais, produtores de andrógeno, podem provocar puberdade precoce quando ocorrem em crianças.

Ductos intratesticulares

Os ductos genitais intratesticulares se seguem aos túbulos seminíferos e conduzem espermatozoides e fluidos. Eles são os seguintes: túbulos retos, a rede testicular e ductos eferentes (Figura 21.1).

A maioria dos túbulos seminíferos tem forma de alça, cujas extremidades continuam nos **túbulos retos**. Nesses túbulos, faltam as células da linhagem espermatogênica e há um segmento inicial formado somente por células de Sertoli seguido por um segmento principal revestido por um epitélio de células cuboides apoiado em uma envoltura de tecido conjuntivo denso. Os túbulos retos se continuam na **rede testicular**, situada no mediastino do testículo e composta por uma rede altamente anastomosada de canais revestidos por um epitélio de células cuboides.

Da rede testicular saem 10 a 20 **ductos eferentes** (Figura 21.1) formados por grupos de células epiteliais cuboides não ciliadas que se alternam com grupos de células cujos cílios batem em direção do epidídimo, conferindo a este epitélio um característico aspecto com saliências e reentrâncias. As células não ciliadas absorvem fluido secretado pelos túbulos seminíferos, o que, juntamente com a atividade de células ciliadas, cria um fluxo que conduz os espermatozoides para o epidídimo. Uma delgada camada de células musculares lisas orientadas circularmente existe em volta da lâmina basal do epitélio. Os ductos eferentes gradualmente se fundem para formar o ducto do epidídimo.

Ductos genitais extratesticulares

Os ductos genitais extratesticulares, que transportam os espermatozoides do testículo para o meato do pênis, são o **ducto epididimário**, o **ducto deferente** e a **uretra**.

O **ducto do epidídimo** ou ducto epididimário é um tubo único altamente enrolado, que mede de 4 a 6 m de comprimento (Figura 21.1). Juntamente com o tecido conjuntivo circunvizinho e vasos sanguíneos, esse ducto forma o corpo e a cauda do epidídimo, uma estrutura anatômica com cápsula própria. Por ser muito enovelado, um corte do ducto do epidídimo mostra grande número de secções do tubo, dando a falsa impressão de que são muitos ductos (Figura 21.14A).

O ducto é formado por um epitélio colunar pseudoestratificado, composto de células basais arredondadas e de células colunares (Figura 21.14B). A superfície das células colunares é coberta por longos e ramificados microvilos de formas irregulares, chamados **estereocílios**. O epitélio do ducto epididimário participa da absorção e digestão dos corpos residuais das espermátides, que são eliminados durante a espermatogênese. As células epiteliais se apoiam sobre uma lâmina basal que é envolvida por células musculares lisas e por tecido conjuntivo frouxo. As contrações peristálticas do músculo liso ajudam a mover o fluido ao longo do tubo.

Figura 21.14 Corte de epidídimo. **A.** O ducto epididimário é longo e enovelado, dando a falsa impressão de que existem muitos ductos. Há muitos espermatozoides no interior do ducto. Em torno da parede do ducto há tecido conjuntivo e músculo liso. **B.** A parede do ducto epididimário é formada de epitélio pseudoestratificado colunar cujas células têm longos estereocílios (*setas*). Células musculares lisas envolvem o ducto e são importantes para impulsionar os espermatozoides. E, espermatozoides. (Fotomicrografia. HE. **A** e **B.** Médio aumento.)

A extremidade do ducto do epidídimo origina o **ducto deferente**, que termina na uretra prostática, onde esvazia seu conteúdo (Figura 21.1). O ducto deferente é caracterizado por um lúmen estreito e uma espessa camada de músculo liso (Figura 21.15). Sua mucosa forma dobras longitudinais e ao longo da maior parte de seu trajeto é coberta de um epitélio colunar pseudoestratificado com estereocílios. A lâmina própria da mucosa é uma camada de tecido conjuntivo rico em fibras elásticas, e a camada muscular consiste em camadas internas e externas longitudinais separadas por uma camada circular. O músculo liso sofre fortes contrações peristálticas que participam da expulsão do sêmen durante a ejaculação.

Figura 21.15 Secção transversal de um ducto deferente. A mucosa contém um epitélio pseudoestratificado colunar com estereocílios e uma lâmina própria. Observe espessas camadas de músculo liso. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

Figura 21.16 Vesícula seminal. **A.** A imagem é de um trecho da vesícula seminal, um túbulo tortuoso que tem muitas pregas da mucosa. **B.** Detalhe do epitélio da vesícula seminal, o qual, em alguns locais, é simples cúbico e, em outros, simples colunar, chegando a pseudoestratificado. (Fotomicrografias. HE. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

O ducto deferente faz parte do **cordão espermático**, um conjunto de estruturas que inclui ainda a artéria testicular, o plexo pampiniforme (formado por inúmeras pequenas veias) e nervos. Antes de entrar na próstata, o ducto deferente se dilata, formando uma região chamada **ampola** (Figura 21.1), na qual o epitélio é mais espesso e muito pregueado. Na porção final da ampola desembocam as vesículas seminais. Em seguida, o ducto deferente penetra a próstata e se abre na uretra prostática. O segmento que entra na próstata é chamado **ducto ejaculatório**, cuja mucosa é semelhante à do deferente, porém não é envolvida por músculo liso.

▸ Glândulas acessórias

As glândulas genitais acessórias são as **vesículas seminais**, a **próstata** e as **glândulas bulbouretrais**, produtoras de secreções essenciais para a função reprodutiva do homem.

As **vesículas seminais** consistem em dois tubos muito tortuosos que, quando estendidos, medem aproximadamente 5 a 10 cm. Quando o órgão é seccionado, o mesmo tubo é observado em diversas orientações. A sua mucosa é pregueada e forrada com epitélio cuboide ou pseudoestratificado colunar (Figura 21.16). As células epiteliais são ricas em grânulos de secreção, semelhantes aos encontrados em células que sintetizam proteínas (ver Capítulo 4). A lâmina própria é rica em fibras elásticas e é envolvida por uma espessa camada de músculo liso.

As vesículas seminais não são reservatórios para espermatozoides. Elas são glândulas que produzem uma secreção amarelada que contém substâncias importantes para os espermatozoides, como frutose, citrato, inositol, prostaglandinas e várias proteínas. Carboidratos produzidos pelas glândulas acessórias do sistema reprodutor masculino e secretados no líquido seminal constituem fonte energética para a motilidade dos espermatozoides. O monossacarídio **frutose** é o mais abundante desses carboidratos. Setenta por cento do volume de ejaculado humano se origina nas vesículas seminais. A altura das células epiteliais das vesículas seminais e o grau da atividade secretora da glândula dependem dos níveis circulantes de testosterona.

A **próstata** é um conjunto de 30 a 50 glândulas tubuloalveolares ramificadas que envolvem uma porção da uretra chamada uretra prostática (Figura 21.1). A próstata tem três zonas distintas: a zona central (cerca de 25% do volume da glândula), a zona de transição e a zona periférica (cerca de 70% da glândula); seus ductos desembocam na uretra prostática (Figuras 21.17 e 21.18).

As glândulas tubuloalveolares da próstata são formadas por um epitélio cuboide alto ou pseudoestratificado colunar (Figura 21.19). Um estroma fibromuscular cerca as

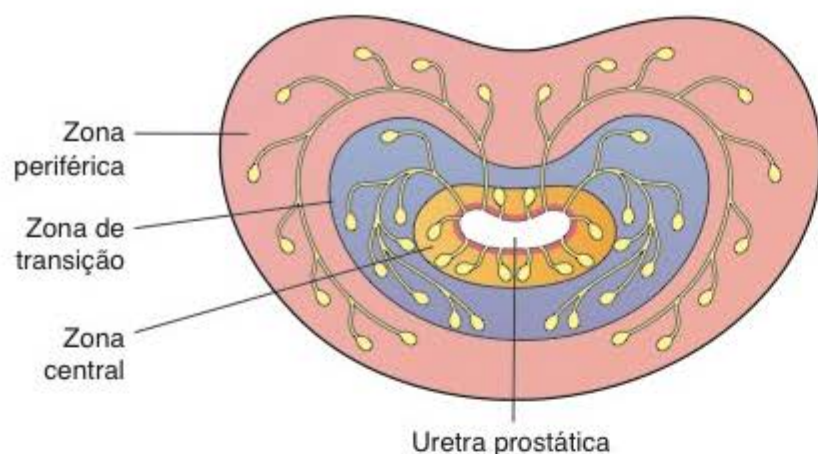



Figura 21.17 Este esquema de uma próstata mostra a distribuição de suas glândulas em três zonas. Os ductos glandulares se abrem na uretra.

glândulas. A próstata é envolvida por uma cápsula fibroelástica rica em músculo liso. Septos dessa cápsula penetram a glândula e a dividem em lóbulos, que não são facilmente percebidos em um adulto.

As glândulas produzem secreção e a armazenam para expulsá-la durante a ejaculação. Da mesma maneira como a vesícula seminal, a estrutura e a função da próstata são reguladas por testosterona.

Histologia aplicada

A hipertrofia prostática benigna (também denominada hiperplasia prostática benigna) é um aumento do volume da próstata que ocorre em 50% dos homens de mais de 50 anos e em 95% dos homens com mais de 70 anos. A zona de transição é o local onde geralmente se origina esta condição. Pode causar a obstrução da uretra, levando a sintomas clínicos em 5 a 10% dos casos.

Os tumores prostáticos malignos são a segunda principal causa de mortes por câncer em homens no Brasil e EUA. Ocorrem principalmente na zona periférica do órgão. Um dos produtos da próstata, o antígeno específico da próstata (*prostate specific antigen*, PSA), é secretado no sangue, e sua concentração no soro frequentemente está elevada quando há tumores malignos, o que pode ser usado para diagnóstico e, principalmente, controle de tratamento do tumor.

Figura 21.18 Porção da região central da próstata em secção transversal à uretra prostática. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

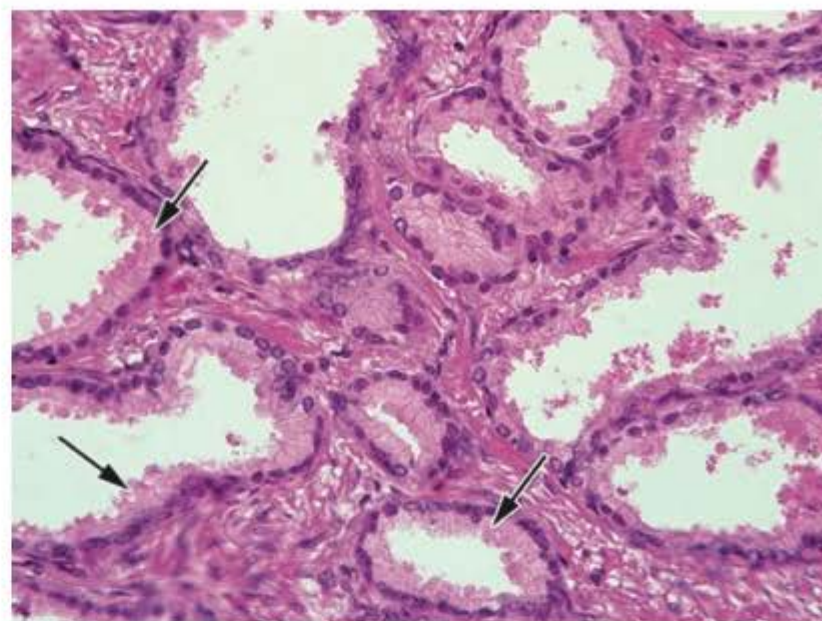



Figura 21.19 Epitélio das glândulas tubuloalveolares da próstata (*setas*) constituído de células cuboides ou colunares. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

Pequenos corpos esféricos formados por glicoproteínas, medindo 0,2 a 2 mm de diâmetro e frequentemente calcificados, são frequentemente observados no lúmen de glândulas da próstata de adultos. Eles são chamados **concreções prostáticas** ou ***corpora amylacea***. Sua quantidade aumenta com a idade, porém seu significado não é conhecido.

As **glândulas bulbouretrais** (as **glândulas de Cowper**), que medem de 3 a 5 mm de diâmetro, situam-se na porção membranosa da uretra, na qual lançam sua secreção (Figura 21.1). Elas são glândulas tubuloalveolares, revestidas por um epitélio cúbico simples secretor de muco. Células musculares esqueléticas e lisas são encontradas nos septos que dividem a glândula em lóbulos. O muco secretado é claro e age como lubrificante.

▸ Pênis

Os componentes principais do pênis são a uretra e três corpos cilíndricos de tecido erétil, sendo este conjunto envolvido por pele. Dois desses cilindros – os **corpos cavernosos do pênis** – estão localizados na parte dorsal do pênis. O terceiro, localizado ventralmente, é chamado **corpo cavernoso da uretra** ou **corpo esponjoso** e envolve a uretra. Na sua extremidade distal ele se dilata, formando a **glande do pênis** (Figura 21.1). A maior parte da uretra peniana é revestida por epitélio pseudoestratificado colunar, que na glande se transforma em estratificado pavimentoso. Glândulas secretoras de muco (**glândulas de Littré**) são encontradas ao longo da uretra peniana.

O prepúcio é uma dobra retrátil de pele que contém tecido conjuntivo com músculo liso em seu interior. Glândulas sebáceas são encontradas na dobra interna e na pele que cobre a glande.

Os corpos cavernosos são envolvidos por uma camada resistente de tecido conjuntivo denso, a **túnica albugínea** (Figura 21.20). O tecido erétil que compõe os corpos cavernosos do pênis e da uretra tem uma grande quantidade de espaços venosos separados por trabéculas de fibras de

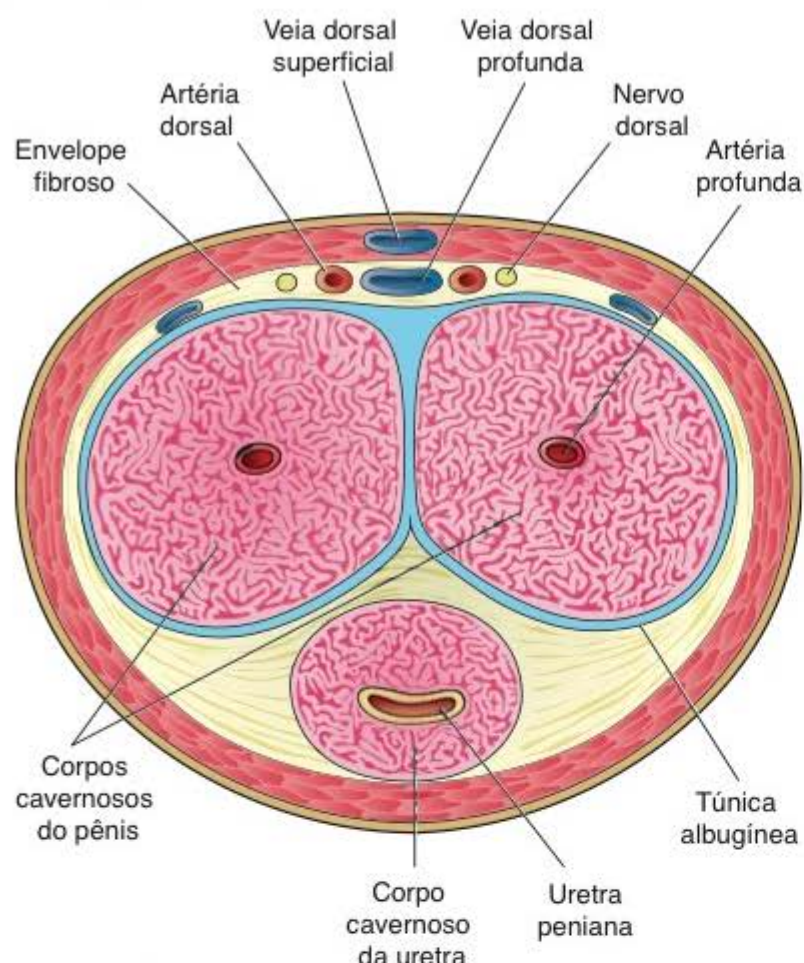



Figura 21.20 Esquema de um corte transversal de pênis.

tecido conjuntivo e células musculares lisas. A ereção do pênis é um processo hemodinâmico controlado por impulsos nervosos sobre o músculo liso das artérias do pênis e sobre o músculo liso das trabéculas que cercam os espaços vasculares dos corpos cavernosos. No estado flácido, o fluxo de sangue no pênis é pequeno, mantido pelo tônus intrínseco da musculatura lisa e por impulsos contínuos de inervação simpática. A ereção ocorre quando impulsos vasodilatadores do parassimpático causam o relaxamento

Histologia aplicada

Os novos fármacos desenvolvidos para tratamento de disfunção erétil do pênis agem sobre uma fosfodiesterase observada nos corpos cavernosos, que regula nucleotídios cíclicos como o GMP.

da musculatura dos vasos penianos e do músculo liso dos corpos cavernosos. A vasodilatação também se associa à concomitante inibição de impulsos vasoconstritores do simpático. A abertura das artérias penianas e dos espaços cavernosos aumenta o fluxo de sangue que preenche os espaços cavernosos, produzindo a rigidez do pênis. A contração e o relaxamento dos corpos cavernosos dependem da taxa de cálcio intracelular que, por sua vez, é modulada por guanosina monofosfato (GMP). Após a ejaculação e o orgasmo, a atividade parassimpática é reduzida, e o pênis volta a seu estado flácido.

Bibliografia

Afzelius BA *et al.*: Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa. *J Cell Biol* 1975;**66**:225.

Bonkhoff H, Remberger K: Morphogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth. *Pathol Res Pract* 1995;**191**:833.

Braunwald E *et al.*: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, 2001.

Dail WG: Autonomic control of penile erectile tissue. In: *Experimental Brain Research*. Series 16. Springer-Verlag, 1987.

Fawcett DW: The mammalian spermatozoon. *Dev Biol* 1975;**44**:394.

Hafez ESE, Spring-Mills E (editors): *Accessory Glands of the Male Reproductive Tract*. Ann Arbor Science Publishers, 1979.

Johnson AD, Gomes WR (editors): *The Testis*. Vols 1 a 4. Academic Press, 1970-1977.

McNeal JE: Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;**12**:619.

Tindall DJ *et al.*: Structure and biochemistry of the Sertoli cell. *Int Rev Cytol* 1985;**94**:127.

Trainer TD: Histology of the normal testis. *Am J Surg Pathol* 1987;**11**:797.

22 Aparelho Reprodutor Feminino

▸ Introdução

O aparelho reprodutor feminino é formado por dois ovários, duas tubas uterinas, o útero, a vagina e a genitália externa (Figura 22.1). Suas funções são: (1) produzir gametas femininos (ovócitos); (2) manter um ovócito fertilizado durante seu desenvolvimento completo ao longo das fases embrionária e fetal até o nascimento; (3) produção de hormônios sexuais que controlam órgãos do aparelho reprodutor e têm influência sobre outros órgãos do corpo.

A partir da **menarca**, época em que ocorre a primeira menstruação, o sistema reprodutor sofre modificações cíclicas em sua estrutura e em sua atividade funcional, controladas por mecanismos neuro-humorais. A **menopausa** é um período variável durante o qual as modificações cíclicas tornam-se irregulares e acabam cessando. No período de pós-menopausa há uma lenta involução do sistema reprodutor. Embora as glândulas mamárias não pertençam ao aparelho reprodutor, elas também serão estudadas, porque sofrem mudanças diretamente conectadas com o estado funcional do sistema reprodutor.

▸ Ovários

Os ovários têm a forma de amêndoas, medindo aproximadamente 3 cm de comprimento, 1,5 cm de largura e 1 cm de espessura (Figuras 22.2 e 22.3). A sua superfície é coberta por um epitélio pavimentoso ou cúbico simples, o **epitélio germinativo** (Figuras 4.15 e 22.5). Sob o epitélio germinativo há uma camada de tecido conjuntivo denso, a **túnica albugínea**, que é responsável pela cor esbranquiçada do ovário. Abaixo da túnica albugínea há uma região chamada **cortical**, na qual predominam os folículos ovarianos. **Folículo** é o conjunto do ovócito e das células que o envolvem. Os folículos se localizam no tecido conjuntivo (**estroma**) da região cortical, o qual contém fibroblastos dispostos em um arranjo muito característico, formando redemoinhos. Esses fibroblastos respondem a estímulos hormonais de um modo diferente dos fibroblastos de outras regiões do organismo. A parte mais interna do ovário é a região **medular**, que contém tecido conjuntivo frouxo com um rico leito vascular. O limite entre a região cortical e a medular não é muito distinto (Figura 22.3).

▪ Desenvolvimento inicial do ovário

Ao fim do primeiro mês de vida embrionária, uma pequena população de **células germinativas primordiais** migra do saco vitelino até os primórdios gonadais, onde as gônadas estão começando a se desenvolver. Nas gônadas, no sexo feminino, essas células se dividem e se transformam nas **ovogônias**, que são equivalentes às espermatogônias do testículo. A divisão é tão intensa que, no segundo mês de vida intrauterina, há cerca de 600 mil ovogônias e, em torno do quinto mês, há mais de 7 milhões.

A partir do terceiro mês, as ovogônias começam a entrar na prófase da primeira divisão meiótica, mas param na fase de diplóteno e não progridem para as outras fases da meiose. Essas células constituem os **ovócitos primários** (equivalentes aos espermatócitos primários) e são envolvidas por uma camada de células achatadas chamadas **células foliculares**. Antes do sétimo mês de gravidez a maioria das ovogônias se transformou em ovócitos primários; porém,

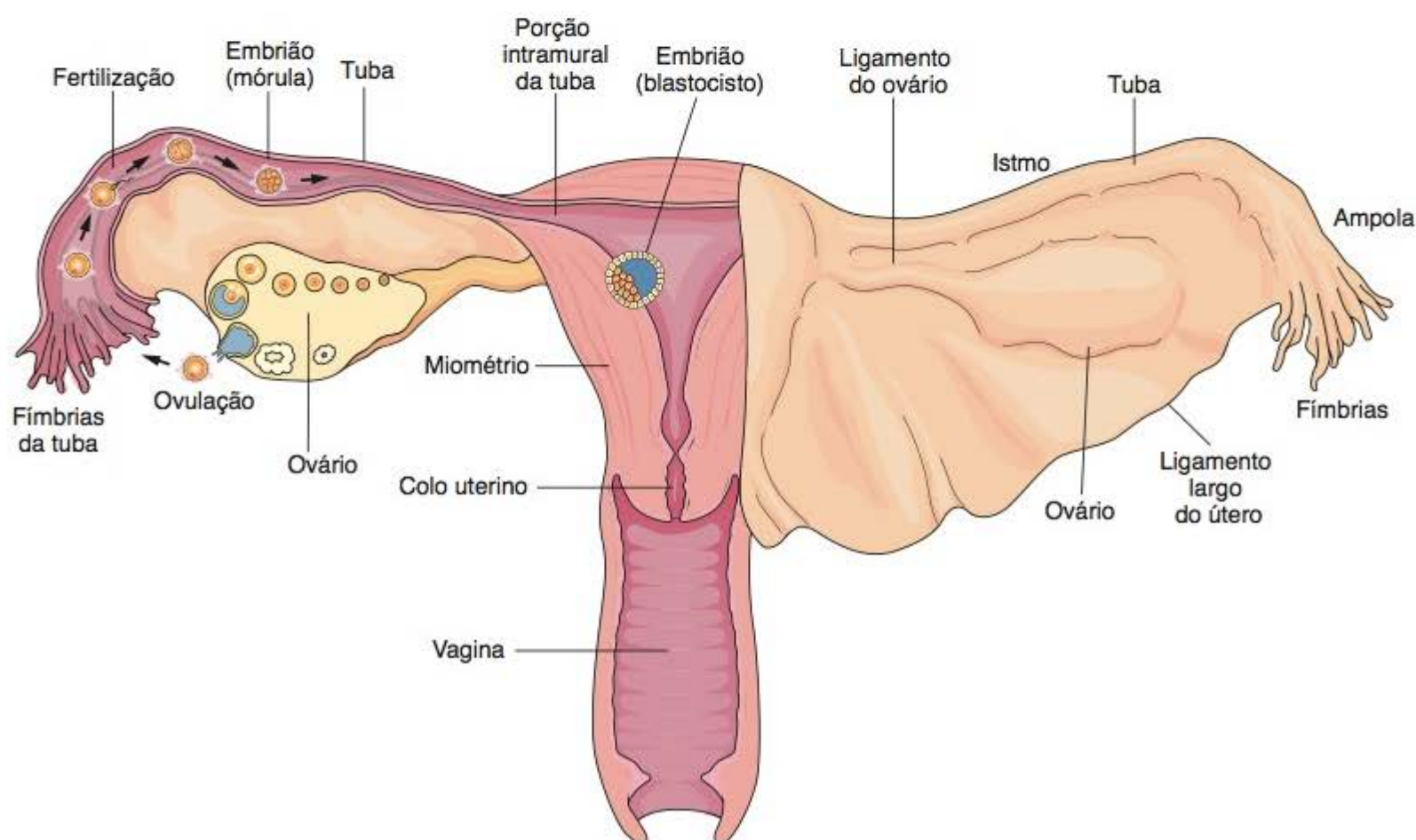



Figura 22.1 Órgãos internos do sistema reprodutor feminino.

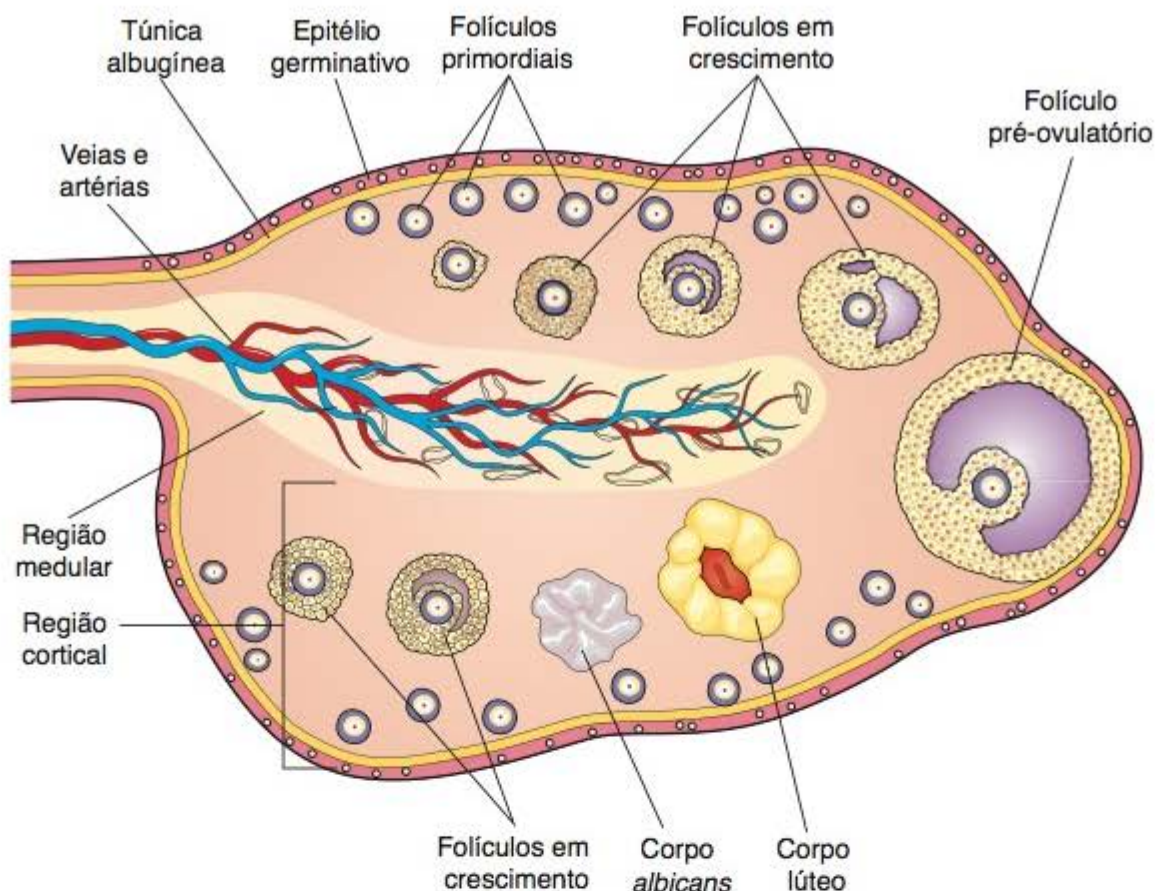



Figura 22.2 Desenho esquemático do ovário de uma mulher em idade reprodutiva. A ilustração mostra seus principais componentes: epitélio germinativo, túnica albugínea, região cortical e região medular.

muitos ovócitos primários são perdidos por um processo degenerativo chamado **atresia**. Como consequência, no período da puberdade o número de ovócitos existentes nos ovários é reduzido para aproximadamente 300 mil. A atresia continua pelo restante da vida reprodutiva da mulher, de modo que aos 40 a 45 anos restam aproximadamente oito mil ovócitos. Como geralmente só um ovócito é liberado pelos ovários em cada ciclo menstrual (a duração mais comum é em torno de 28 dias) e a vida reprodutiva dura de 30 a 40 anos, são liberados por uma mulher somente cerca de 450 ovócitos. Todos os outros degeneram por atresia.

Figura 22.3 Parte de um corte de ovário que mostra as regiões cortical e medular. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

Folículos primordiais

No ovário há, portanto, uma quantidade variável de folículos, dependendo da idade da mulher. O folículo ovariano consiste em um ovócito envolvido por uma ou mais camadas de **células foliculares**, também chamadas **células da granulosa**. A maioria desses folículos está "em repouso" – são **folículos primordiais** formados durante a vida fetal e que nunca sofreram nenhuma transformação. Os folículos primordiais são formados por um ovócito primário envolvido por uma única camada de células foliculares achatadas (Figuras 22.4 e 22.5). A maioria desses folículos se localiza na região cortical, próximo à túnica albugínea.

O ovócito do folículo primordial é uma célula esférica com aproximadamente 25 μm de diâmetro, com um grande núcleo esférico e um nucléolo bastante evidente. Essas células estão na fase da primeira prófase da meiose. Os cromossomos estão em grande parte desenrolados e não se coram intensamente. As organelas citoplasmáticas tendem a se aglomerar próximo do núcleo. Há numerosas mitocôndrias, vários complexos de Golgi e cisternas de retículo endoplasmático. Uma lâmina basal envolve as células foliculares e marca o limite entre o folículo e o estroma conjuntivo adjacente.

Crescimento folicular

A partir da puberdade, a cada dia um pequeno grupo de folículos primordiais inicia um processo chamado **crescimento folicular**, que compreende modificações do ovócito, das células foliculares e dos fibroblastos do estroma conjuntivo que envolve cada um desses folículos. Dentre a grande população de folículos primordiais, não se sabe

Figura 22.4 Categorias de folículos ovarianos, desde o primordial até o maduro. As proporções relativas dos folículos não foram mantidas neste desenho.

como são selecionados os folículos que abandonam seu estado de repouso e entram na fase de crescimento. O crescimento folicular é estimulado por FSH secretado pela hipófise.

Folículos primários

O crescimento do ovócito é muito rápido durante a primeira fase do crescimento folicular, e o ovócito alcança um diâmetro máximo de cerca de 120 μm. O núcleo aumenta de volume, as mitocôndrias aumentam em número e são distribuídas uniformemente pelo citoplasma; o retículo endoplasmático cresce e os complexos de Golgi migram para próximo da superfície celular. As células foliculares aumentam de volume e se dividem por mitose, formando uma camada única de células cuboides – neste momento, o folículo é chamado de **folículo primário unilaminar** (Figuras 22.4 e 22.6).

As células foliculares continuam proliferando e originam um epitélio estratificado também chamado de **camada granulosa**, cujas células (células da granulosa) frequentemente se comunicam por junções comunicantes (*gap*). O folículo é então chamado **folículo primário multilaminar** ou **folículo pré-antral** (Figuras 22.4 e 22.7). Uma espessa camada amorfa, chamada **zona pelúcida**, composta de várias glicoproteínas, é secretada e envolve todo o ovócito (Figuras 22.4, 22.7 e 22.8). Acredita-se que o ovócito e as células foliculares contribuam para a síntese da zona pelúcida. Delgados prolongamentos de células foliculares e microvilos do ovócito penetram a zona pelúcida e estabelecem contato entre si por junções comunicantes.

Folículos secundários

À medida que os folículos crescem, principalmente em virtude do aumento (em tamanho e número) das células da granulosa, eles ocupam as áreas mais profundas da região cortical. O líquido chamado **líquido folicular** começa a se acumular entre as células foliculares. Os pequenos espaços que contêm esse fluido se unem e as células da granulosa gradativamente se reorganizam, formando uma grande cavidade, o **antro folicular** (Figuras 22.4 e 22.9). Esses folículos são chamados **folículos secundários** ou **antrais**. O líquido folicular contém componentes do plasma e produtos secretados por células foliculares. Nele são encontrados glicosaminoglicanos, várias proteínas (inclusive proteínas ligantes de esteroides) e altas concentrações de esteroides (progesterona, andrógenos e estrógenos).

Durante a reorganização das células da granulosa para formar o antro, algumas células dessa camada se concentram em determinado local da parede do folículo, formando um pequeno espessamento, o ***cumulus oophorus***, que serve de apoio para o ovócito (Figuras 22.4 e 22.9). Além disso, um pequeno grupo de células foliculares envolve o ovócito, constituindo a ***corona radiata*** (Figuras 22.4 e 22.9). Este conjunto de células acompanha o ovócito quando este abandona o ovário por ocasião da ovulação. A grande maioria de células foliculares forma uma camada multicelular que reveste internamente a parede do folículo – camada granulosa.

Tecas foliculares

Durante essas modificações que ocorrem no folículo, o estroma situado imediatamente em sua volta se modifica para formar as **tecas foliculares**, com duas camadas – a **teca interna** e a **teca externa** (Figuras 22.4 e 22.10). As células da teca interna, quando completamente diferenciadas, são poliédricas, têm núcleos arredondados e citoplasma acidófilo, e suas características ultraestruturais são de células produtoras de esteroides (Figura 4.35).

As células da teca externa são semelhantes às células do estroma ovariano, porém se arranjam de modo organizado concentricamente em volta do folículo. O limite entre as duas tecas é pouco preciso, o mesmo ocorrendo com o limite entre a teca externa e o estroma ovariano. O limite entre a teca interna e a camada granulosa, por outro lado,

Epitélio germinativo
Túnica albugínea
Região cortical
Folículo primordial
Ovócito
Núcleo
Citoplasma
Célula folicular
Estroma ovariano

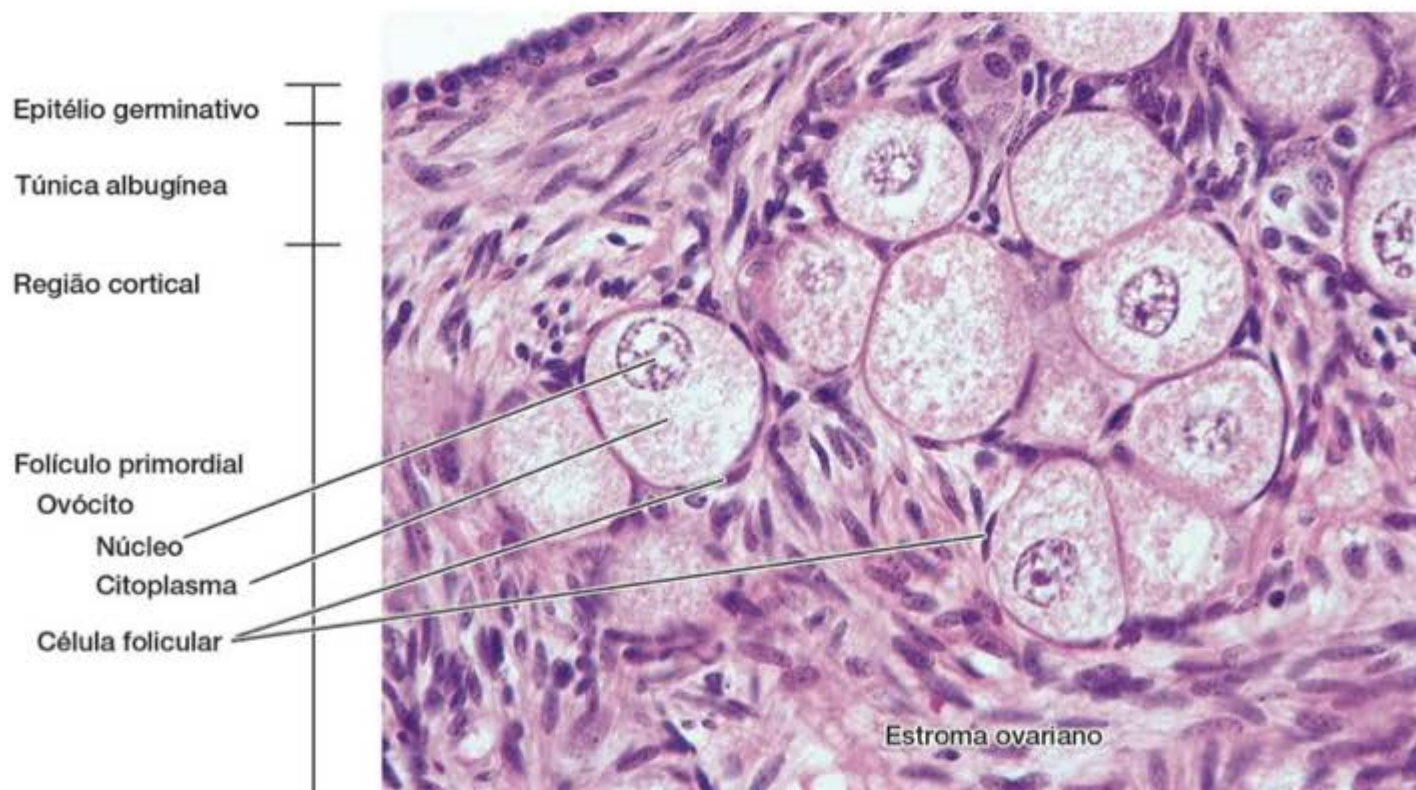



Figura 22.5 Região cortical do ovário. O ovário é revestido pelo epitélio germinativo, que se apoia na túnica albugínea. Folículos primordiais, cada um formado por um ovócito envolvido por uma camada de células foliculares achatadas, estão em grande quantidade na porção mais externa da região cortical. Observe o estroma ovariano que sustenta os folículos. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

é bem evidente, pois suas células são distintas morfologicamente (Figura 22.10); além disso, entre a teca interna e a granulosa existe uma lâmina basal.

Pequenos vasos sanguíneos percorrem a teca interna, provenientes do estroma circundante, e formam um rico plexo capilar ao redor das células secretoras dessa camada que, como todos os órgãos de função endócrina, é muito vascularizada. Não há vasos sanguíneos na camada de células granulosas durante a fase de crescimento folicular.

Folículos pré-ovulatórios

Normalmente durante cada ciclo menstrual um folículo antral cresce muito mais que os outros e se torna o **folículo dominante**, que pode alcançar o estágio mais desenvolvido de crescimento e prosseguir até a ovulação. Quando alcança seu máximo desenvolvimento, esse folículo é chamado **folículo maduro**, **pré-ovulatório** ou **de Graaf** (Figura 22.11). Os outros folículos, pertencentes ao

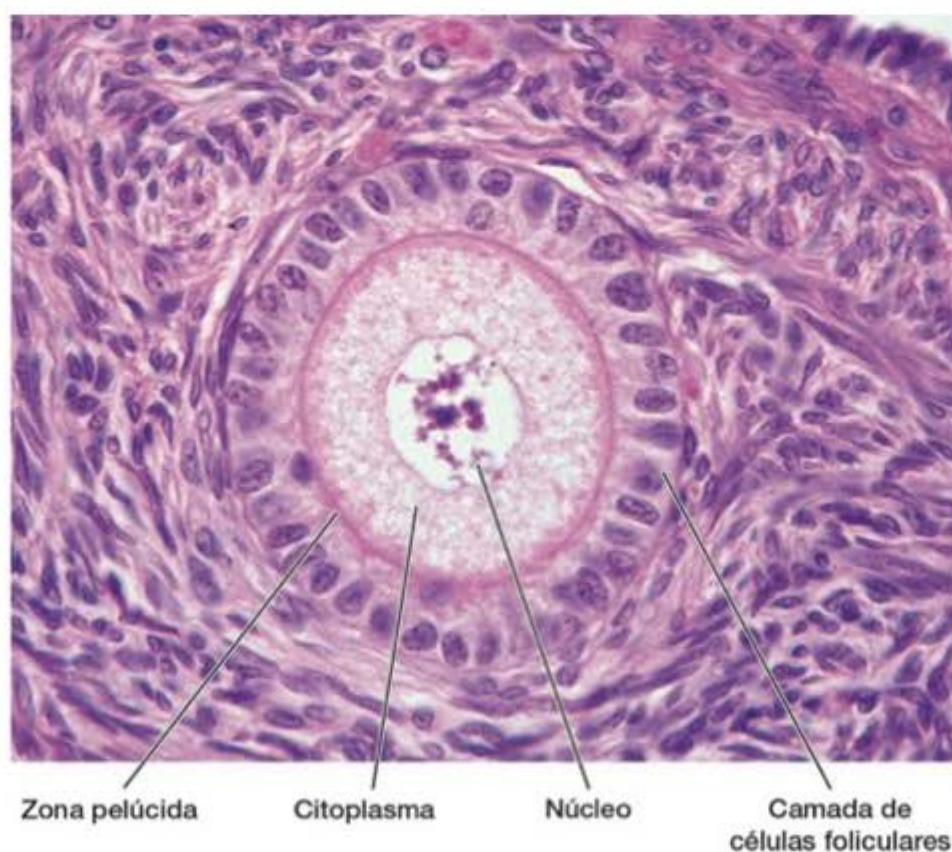



Figura 22.6 Na região cortical do ovário se destaca um folículo na fase inicial de crescimento – folículo primário unilaminar. É formado por um ovócito envolvido por uma camada de células foliculares cuboides. Começa a ser formada a zona pelúcida entre o ovócito e camada de células foliculares. Observe o estroma ovariano formado por um tecido conjuntivo característico com suas células e fibras em diferentes direções, às vezes formando redemoinhos. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

Figura 22.7 Folículo ovariano pré-antral formado por um ovócito e por várias camadas de células da granulosa. O ovócito é envolvido por uma zona pelúcida. (Fotomicrografia. Picrosirius-hematoxilina. Médio aumento.)

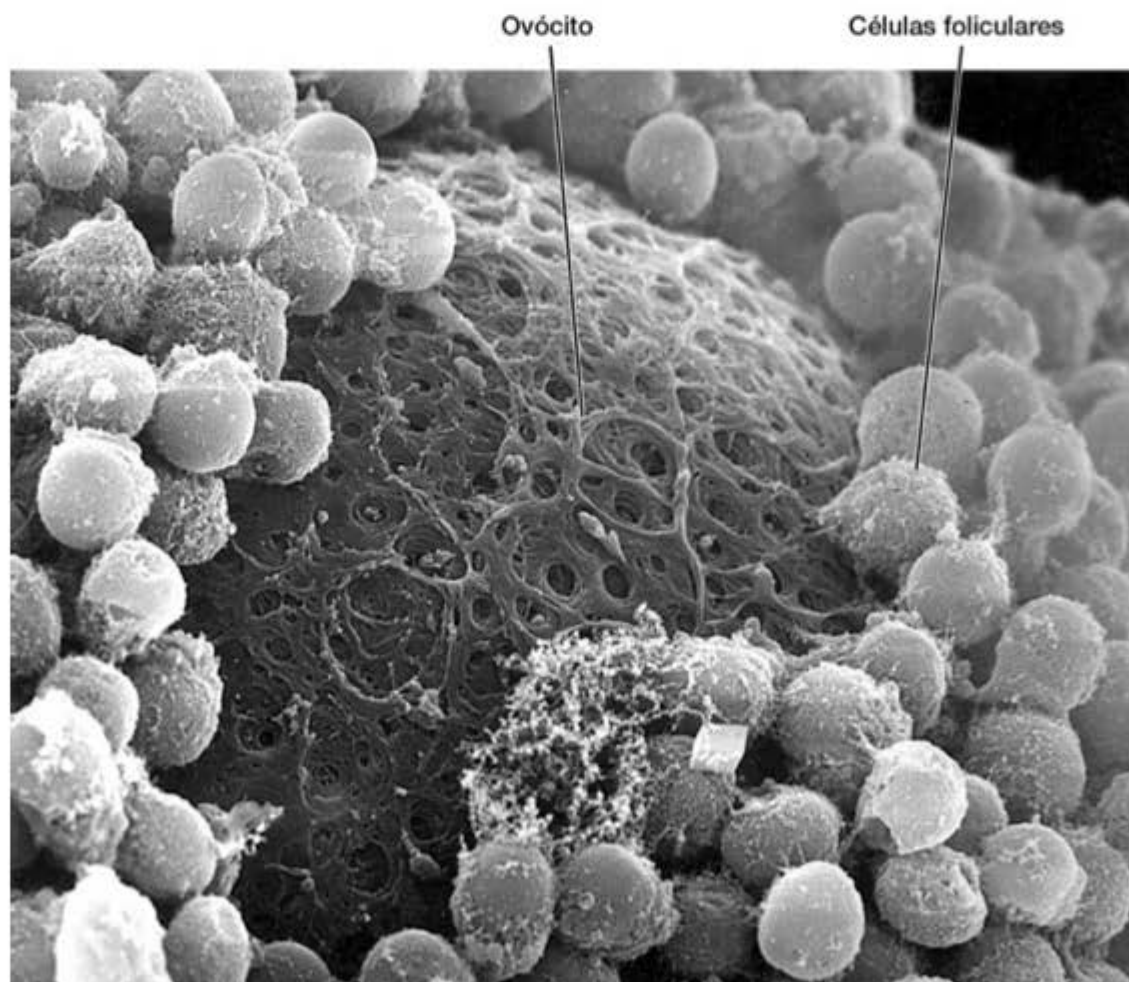



Figura 22.8 Elétron-micrografia de varredura de um ovário, que mostra um ovócito envolvido por células foliculares. O ovócito está recoberto pela zona pelúcida, vista como malha irregular. (Médio aumento. Cortesia de C. Barros.)

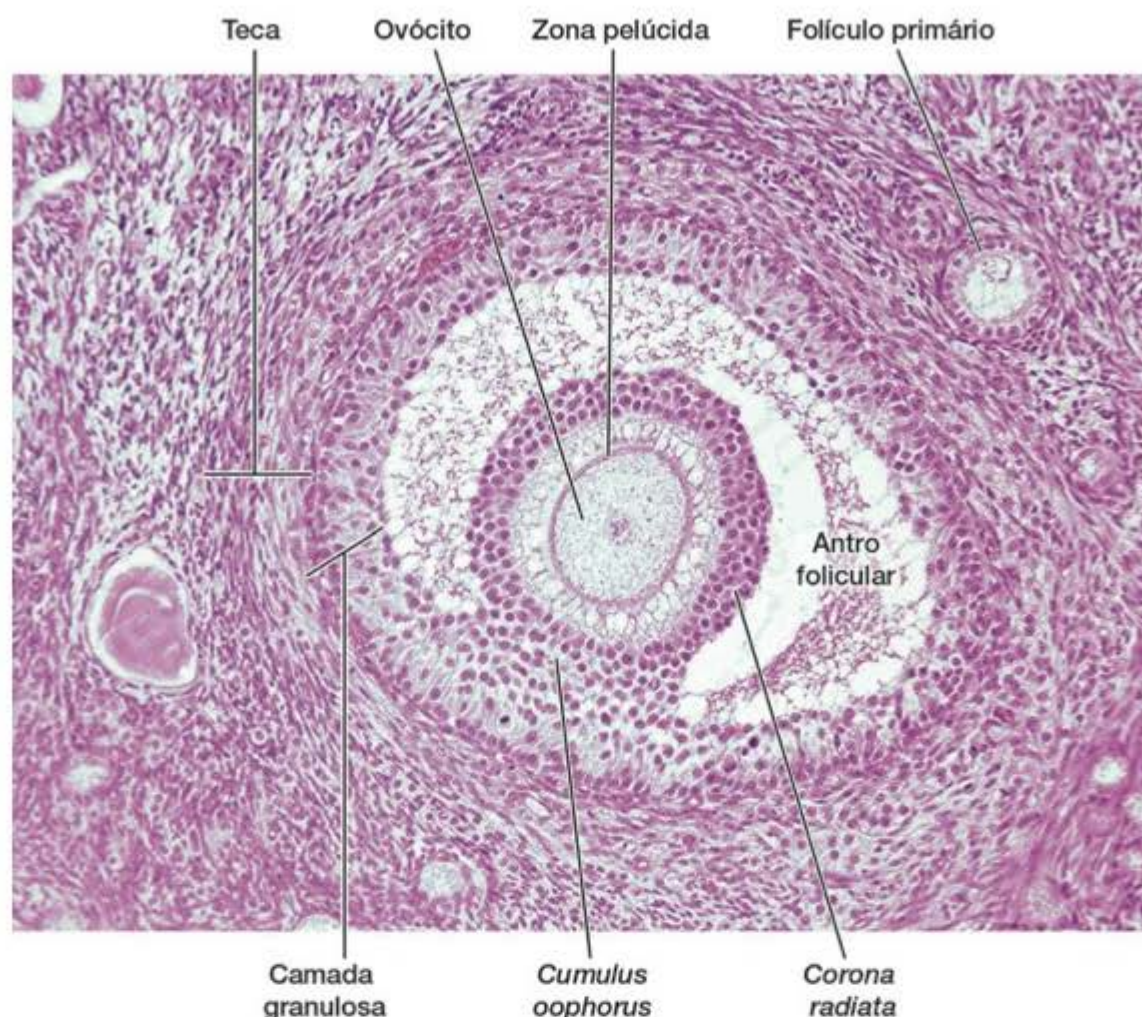



Figura 22.9 Folículo antral. Pequenas cavidades formadas entre as células da granulosa se fundem e formam uma grande cavidade, o antro folicular. No líquido há material em suspensão corado em rosa. O ovócito é envolvido pela zona pelúcida. As células da granulosa se reorganizam em três grupos: uma camada granulosa que reveste a parede do folículo, a *corona radiata* que envolve o ovócito e o *cumulus oophorus* onde se apoia o ovócito. A teca se dispõe ao redor do folículo. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

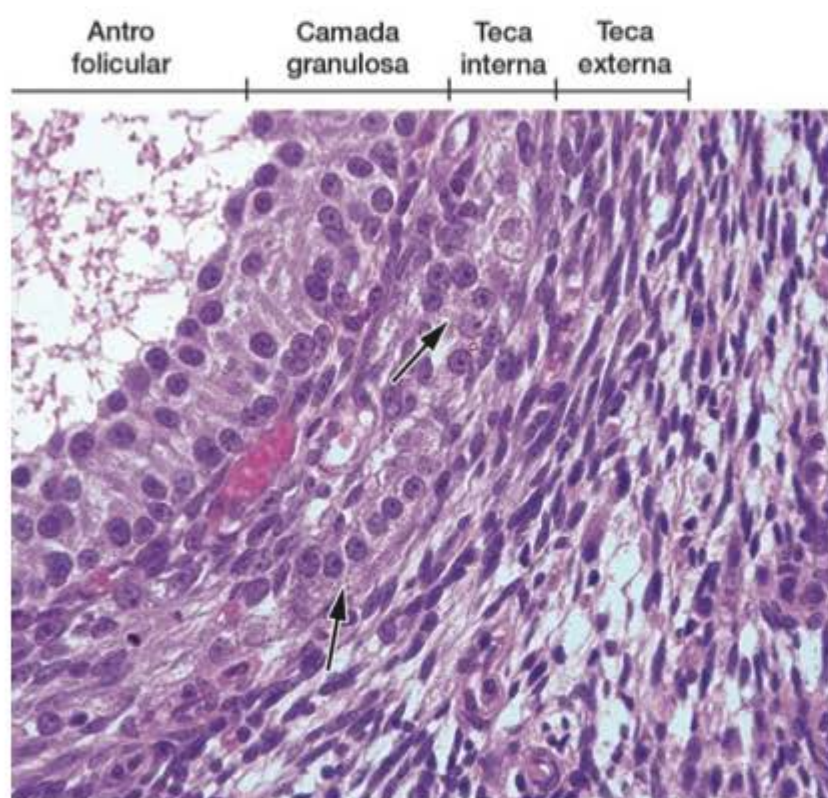



Figura 22.10 Pequena região da parede de um folículo antral observando-se o antro e a camada de células da granulosa. Uma teca interna recobre o folículo. As *setas* apontam dois grupos de células da teca interna. Seus citoplasmas são fracamente corados e seus núcleos, arredondados. A teca interna é envolvida pela teca externa, formada por células com características de fibroblastos, e que se continua com o estroma do ovário. (Fotomicrografia. HE. Grande aumento.)

Para saber mais

Síntese de hormônios no folículo ovariano

As células dos folículos ovarianos produzem vários hormônios. Dois deles têm importância especial: androstenediona e inibina.

As células da teca interna sintetizam um hormônio esteroide – a androstenediona – que é transportado para a camada granulosa no interior do folículo. As células da granulosa, sob influência do FSH, sintetizam uma enzima aromatase, que transforma androstenediona em estradiol. Este hormônio difunde-se até o estroma que envolve os folículos, entra nos vasos sanguíneos e é distribuído pelo organismo.

FSH da hipófise estimula as células da granulosa a secretarem o hormônio inibina, o qual, por sua vez, inibe a secreção de FSH pela hipófise, um mecanismo de retroalimentação negativa.

grupo que estava crescendo com certa sincronia, entram em atresia. O folículo maduro é tão grande (aproximadamente 2,5 cm de diâmetro) que provoca saliência na superfície do ovário e pode ser detectado por ultrassom. Como resultado do acúmulo de líquido, a cavidade folicular aumenta de tamanho e a camada de células da granulosa da parede do folículo torna-se mais delgada, pois essas células não se multiplicam na mesma proporção que o crescimento do folículo. Esses folículos têm suas tecas muito espessas.

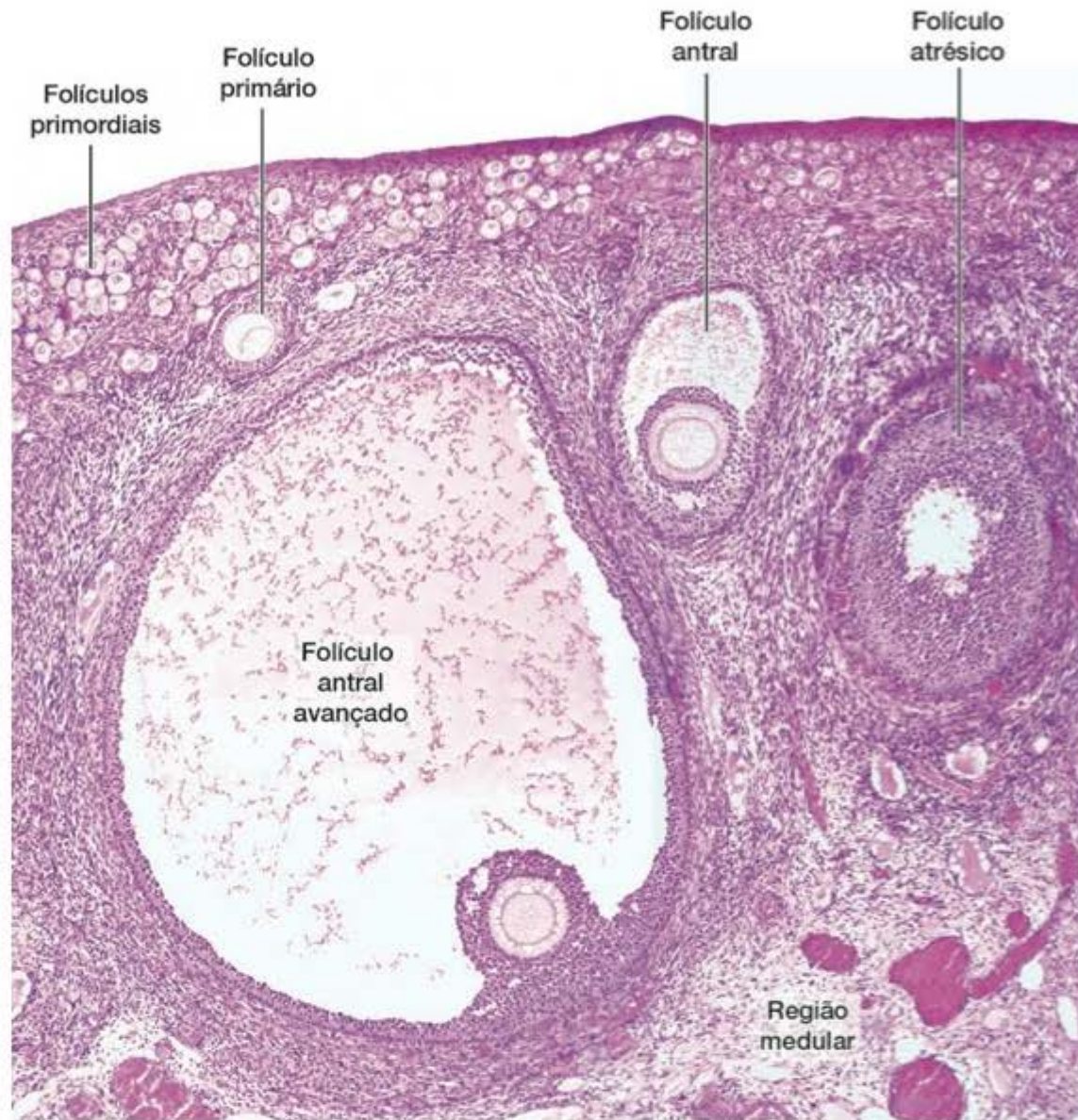



Figura 22.11 *À esquerda* da figura destaca-se um grande folículo antral quase na etapa de pré-ovulatório. O ovócito está envolvido pela *corona radiata* e está apoiado nas células do *cumulus oophorus*. A parede do folículo é formada por uma camada granulosa relativamente delgada que envolve um grande antro. Há na figura vários outros folículos em diferentes estágios de desenvolvimento e atresia. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

O processo total de crescimento do folículo, desde primordial até maduro, dura na mulher aproximadamente 90 dias.

Atresia folicular

A maioria dos folículos ovarianos sofre um processo de involução denominado **atresia**, por meio do qual as células foliculares e ovócitos morrem e são eliminados por células fagocíticas. Folículos em qualquer fase de desenvolvimento (primordial, primário, pré-antral e antral) podem sofrer atresia. Este processo é reconhecido por algumas ou todas seguintes características, dependendo do estágio de atresia: (1) sinais de morte celular de células da granulosa (principalmente aparecimento de núcleos picnóticos, hipercorados e sem visualização de seus detalhes); (2) separação de células da camada granulosa de modo que elas ficam soltas no líquido folicular; (3) morte do ovócito vista pela alteração do núcleo e citoplasma; (4) pregueamento da zona pelúcida. Após a morte das células, macrófagos invadem o folículo e fagocitam os seus restos. Em um estágio posterior, fibroblastos ocupam a área do folículo e produzem uma cicatriz de colágeno que pode persistir por muito tempo (Figura 22.12).

Embora a atresia folicular aconteça desde antes do nascimento até alguns anos depois da menopausa, há momentos em que é particularmente intensa. Ela é grandemente acentuada logo após o nascimento, quando o efeito de hormônios maternos cessa, e durante a puberdade e a gravidez, quando acontecem marcadas modificações hormonais qualitativas e quantitativas.

Ovulação

A ovulação consiste na ruptura de parte da parede do folículo maduro e a consequente liberação do ovócito, que será capturado pela extremidade dilatada da tuba uterina. Acontece frequentemente na época próxima à metade do ciclo menstrual, isto é, ao redor do décimo quarto dia de um ciclo de 28 dias. Na mulher, geralmente só um ovócito é liberado pelos ovários durante cada ciclo, mas às vezes nenhum ovócito é ovulado (são denominados ciclos anovulatórios). Às vezes, dois ou mais ovócitos podem ser expelidos ao mesmo tempo e, se forem fertilizados, podem desenvolver-se em dois ou mais embriões (originando gêmeos fraternos).

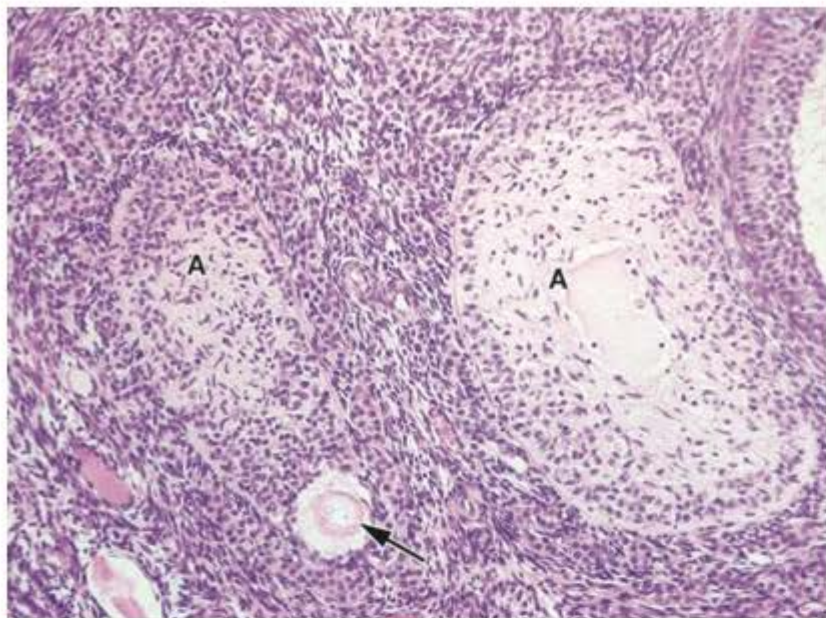



Figura 22.12 Dois folículos em estágio avançado de atresia (A). A maior parte dos componentes desses folículos foi substituída por um tecido cicatricial – uma cicatriz de colágeno em que se observam muitos fibroblastos. Há ainda, em um dos folículos, restos da zona pelúcida (*seta*). (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

O estímulo para a ovulação é um pico de secreção de hormônio luteinizante liberado pela hipófise em resposta aos altos níveis de estrógeno circulante produzido pelos folículos em crescimento. Poucos minutos após o aumento de LH circulante há um aumento do fluxo de sangue no ovário, e proteínas do plasma escoam por capilares e vênulas pós-capilares, resultando em edema. Há liberação local de prostaglandinas, histamina, vasopressina e colagenase. As células da granulosa produzem mais ácido hialurônico e se soltam de sua camada. Uma pequena área da parede do folículo enfraquece por causa da degradação de colágeno da túnica albugínea, por causa de isquemia e pela morte de algumas células. Essa fraqueza localizada e possivelmente a contração de células musculares lisas que circundam o folículo conduzem à ruptura de parte da parede exterior do folículo e à ovulação. Devido à ruptura da parede folicular, o ovócito e o primeiro corpúsculo polar, envoltos pela zona pelúcida, pela *corona radiata* e juntamente com um pouco de fluido folicular, deixam o ovário e entram na extremidade aberta da tuba uterina, onde o ovócito pode ser fertilizado. Se isso não acontece nas primeiras 24 h após a ovulação, ele degenera e é fagocitado.

A primeira divisão meiótica é completada um pouco antes da ovulação (até este momento o ovócito estava desde a vida fetal na prófase I da meiose). Os cromossomos são divididos igualmente entre as células-filhas, mas um dos ovócitos secundários retém quase todo o citoplasma. O outro se torna o **primeiro corpúsculo polar**, uma célula muito pequena que contém um pequeno núcleo e uma quantidade mínima de citoplasma. Imediatamente após a expulsão do primeiro corpo polar o núcleo do ovócito inicia a segunda divisão da meiose, que estaciona em metáfase até que haja fertilização.

Corpo lúteo

Após a ovulação, as células da granulosa e as células da teca interna do folículo que ovulou se reorganizam e formam uma glândula endócrina temporária chamada **corpo lúteo**.

Formação e estrutura do corpo

A perda do fluido folicular após a ovulação resulta em colapso da parede do folículo, que se torna pregueada (Figura 22.13). Devido à ruptura da parede do folículo um pouco de sangue pode fluir para a cavidade do antro folicular, onde coagula e é, depois, invadido por tecido conjuntivo. Esse tecido conjuntivo constitui a parte mais central do corpo lúteo, acompanhado de restos de coágulos de sangue que são gradualmente removidos.

Embora as células da granulosa não se dividam depois da ovulação, elas aumentam muito de tamanho (20 a 35 μm de diâmetro). Elas compõem aproximadamente 80% do parênquima do corpo lúteo e passam a ser chamadas **células granulosa-luteínicas** (Figura 22.14), com características de células secretoras de esteroides. Isso contrasta com a sua estrutura no folículo pré-ovulatório, no qual tinham aspecto de células secretoras de proteínas.

Embora em menor número, as células da teca interna também contribuem para a formação do corpo lúteo, originando as **células teca-luteínicas** (Figura 22.14), as quais

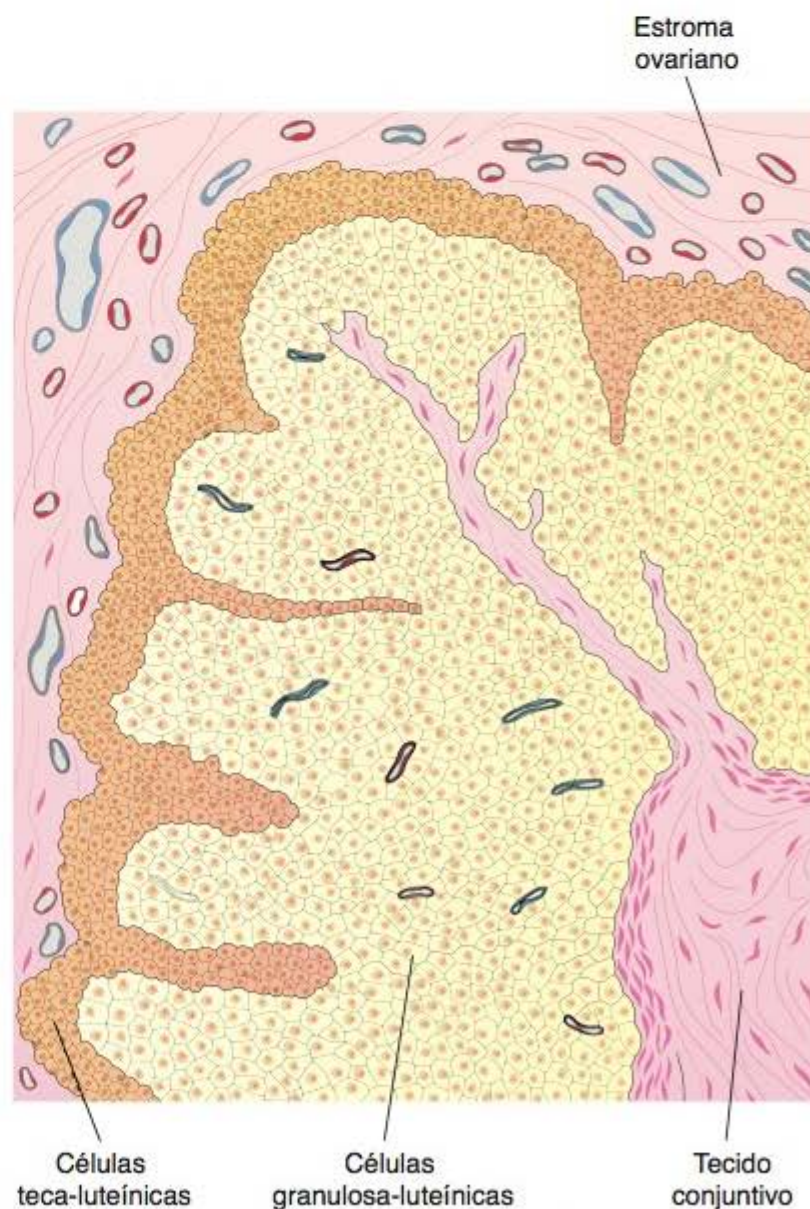



Figura 22.13 Parte de um corpo lúteo. As células granulosa-luteínicas, que constituem a maior parte do corpo lúteo, derivam da camada granulosa. Elas são maiores e menos coradas que as células teca-luteínicas, pequenas e mais coradas, originadas da teca interna, e tendem a acumular-se na periferia e em pregas do corpo lúteo.

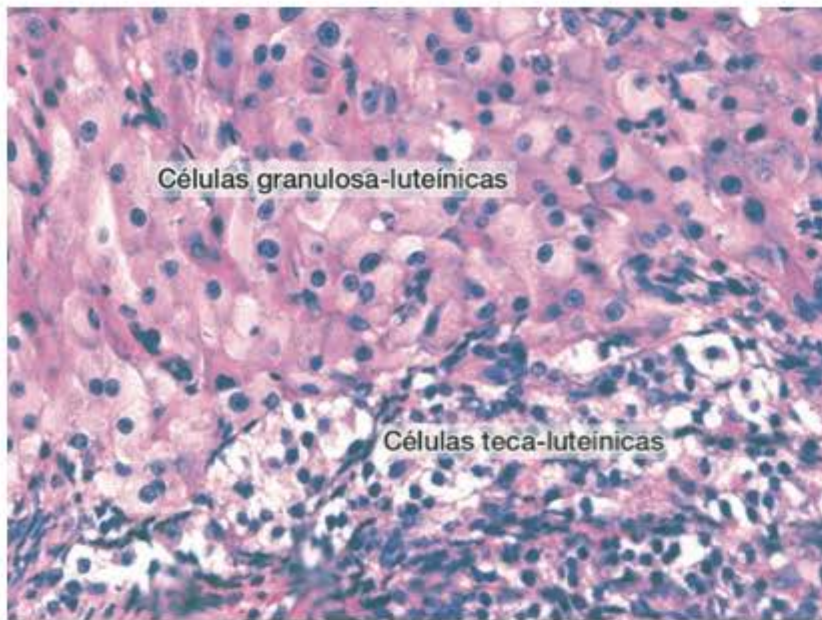



Figura 22.14 Pequena porção de um corpo lúteo. A maioria das células mostradas na figura são células granulosa-luteínicas, acidófilas e maiores que as teca-luteínicas. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

são semelhantes às granulosa-luteínicas, mas são menores (aproximadamente 15 μm de diâmetro). Elas tendem a se acumular nas pregas da parede do corpo lúteo (Figura 22.13).

Os vasos sanguíneos e linfáticos, que eram restritos à teca interna, agora crescem, dirigem-se para o interior do corpo lúteo e formam uma abundante rede vascular.

A reorganização do folículo ovulado e o desenvolvimento do corpo lúteo resultam de estímulo pelo hormônio luteinizante liberado antes da ovulação (Figura 22.15). Ainda sob efeito do LH, as células modificam seus componentes enzimáticos e começam a secretar progesterona e estrógenos.

Figura 22.15 Os hormônios hipofisários controlam a maioria das funções ovarianas. O hormônio foliculoestimulante (FSH) estimula o crescimento dos folículos e a síntese de estrógeno pelas células da granulosa. O hormônio luteotrófico (LH) induz ovulação e transforma a camada de granulosa e a teca interna em uma glândula endócrina, o corpo lúteo. Estrógeno e progesterona, produzidos no ovário, agem no hipotálamo estimulando ou inibindo a secreção de hormônio liberador de gonadotropina (GnRH).

Destino do corpo lúteo

O destino do corpo lúteo depende de como ele é estimulado após a sua formação. Pelo estímulo inicial de LH (que ocasionou a ovulação) o corpo lúteo é programado para secretar durante 10 a 12 dias. Se não houver nenhum estímulo adicional, suas células degeneram por apoptose. Isso é o que acontece quando uma gravidez não se estabelece. Uma das consequências da secreção decrescente de progesterona (por falta de estímulo de LH) é a menstruação, que é a descamação de parte da mucosa uterina. Altas taxas de estrógeno circulante inibem a liberação de FSH pela hipófise. Em contrapartida, depois da degeneração do corpo lúteo, a concentração de esteroides do sangue diminui e FSH é liberado em quantidades maiores, estimulando o crescimento rápido de alguns folículos e iniciando o ciclo menstrual seguinte. O corpo lúteo que dura só parte de um ciclo menstrual é chamado **corpo lúteo de menstruação**. Seus restos são fagocitados por macrófagos. Fibroblastos adjacentes invadem a área e produzem uma cicatriz de tecido conjuntivo denso chamada **corpo *albicans*** ("corpo branco", por causa da sua grande quantidade de colágeno) (Figura 22.16).

É óbvio que, se uma gravidez se instalar, a mucosa uterina não poderá descamar. Se isso acontecer, o embrião implantado morrerá, e esta gravidez resultará em um aborto. Um

Figura 22.16 O corpo *albicans* é a cicatriz de tecido conjuntivo que substitui um corpo lúteo após sua involução. É composto de tecido conjuntivo denso formado de espessas fibras colágenas entremeadas por fibroblastos. (HE. Médio aumento.)

sinal para o corpo lúteo é dado pelo embrião implantado, cujas células trofoblásticas sintetizam um hormônio chamado **gonadotropina coriônica humana** (**HCG**). A ação do HCG é semelhante à do LH, estimulando o corpo lúteo. Assim, o HCG resgata o corpo lúteo da degeneração, causa crescimento adicional desta glândula endócrina e estimula a secreção de progesterona pelo corpo lúteo durante pelo menos metade da gravidez. A progesterona, além de manter a mucosa uterina, também estimula a secreção das glândulas uterinas, o que provavelmente é importante para a nutrição do embrião antes de a placenta se tornar funcional. Este é o **corpo lúteo de gravidez**, que persiste durante 4 a 5 meses e em seguida degenera e é substituído por um corpo *albicans*, que é muito maior que o de menstruação.

Células intersticiais

Embora as células da granulosa e os ovócitos degenerem durante a atresia folicular, algumas células de teca interna frequentemente persistem isoladas ou em pequenos grupos no estroma cortical e são chamadas **células intersticiais**. As células intersticiais, que existem desde a infância até a menopausa, são ativas secretoras de esteroides, estimuladas por LH.

Figura 22.17 Parte da parede da tuba uterina. A mucosa intensamente pregueada indica que esta região está próxima do ovário. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

Tubas uterinas

As **tubas uterinas** (ovidutos, antigamente denominadas trompas de Falópio) são dois tubos musculares de grande mobilidade, medindo cada um aproximadamente 12 cm de comprimento (Figura 22.1). Uma de suas extremidades – o **infundíbulo** – abre-se na cavidade peritoneal próximo ao ovário e tem prolongamentos em forma de franjas chamados **fímbrias**; a outra extremidade – denominada **intramural** – atravessa a parede do útero e se abre no interior deste órgão.

A parede da tuba uterina é composta de três camadas: (1) uma mucosa; (2) uma espessa camada muscular de músculo liso disposto em uma camada circular ou espiral interna e uma camada longitudinal externa; (3) uma serosa formada de um folheto visceral de peritônio.

A mucosa tem dobras longitudinais que são muito numerosas na ampola. Em razão dessas pregas, o lúmen da ampola se assemelha a um labirinto em seções transversais da tuba (Figura 22.17). Essas dobras tornam-se menores nos segmentos da tuba mais próximos ao útero. Na porção intramural, as dobras são reduzidas a pequenas protuberâncias e a superfície interna da mucosa é quase lisa.

A mucosa é formada por um epitélio colunar simples e por uma lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo. O epitélio contém dois tipos de células, um é ciliado e o outro é secretor (Figura 22.18). Os cílios batem em direção ao útero, movimentando nesta direção uma película de muco que cobre sua superfície. Este líquido consiste principalmente em produtos das células secretoras.

No momento da ovulação, a tuba uterina exibe movimentos ativos decorrentes de sua musculatura lisa, e a extremidade afunilada da ampola (com numerosas fím-

Figura 22.18 O epitélio que reveste a tuba uterina é formado por células ciliadas e por células secretoras não ciliadas, mais fortemente coradas. (Fotomicrografia. Pararrosanilina, azul de toluidina. Grande aumento.)

brias) se coloca muito perto da superfície do ovário. Isso favorece a captação do ovócito que foi ovulado. A secreção tem funções nutritivas e protetoras em relação ao ovócito. A secreção também promove ativação (**capacitação**) dos espermatozoides.

Para saber mais

Fertilização

A fertilização normalmente acontece na ampola e reconstitui o número diploide de cromossomos típico da espécie. A fertilização age também como um estímulo para o ovócito completar a segunda divisão meiótica, ao fim da qual o ovócito primário passa a ser um ovócito secundário. A *corona radiata*, que normalmente envolve o ovócito no momento da fertilização, é ainda mantida por algum tempo durante a passagem do ovócito pela tuba uterina. A menos que seja fertilizado, o ovócito permanece viável por um máximo de 24 h. Se a fertilização não acontece, o ovócito sofre autólise na tuba uterina sem completar a segunda divisão de maturação.

Uma vez fertilizado, o ovócito, agora chamado zigoto, inicia uma série de divisões celulares e é transportado para o útero, um processo que dura aproximadamente 5 dias.

A contração de músculo liso e a atividade das células ciliadas transportam o ovócito ou o zigoto ao longo do infundíbulo e do restante da tuba. Este movimento também impossibilita a passagem de microrganismos do útero para a cavidade peritoneal. O transporte do ovócito ou do zigoto para o útero é normal em mulheres com síndrome de cílio imóvel, indicando que a atividade ciliar não é essencial para este transporte.

Histologia aplicada

Em casos de implantação anormal, o embrião pode fixar-se na tuba uterina. Este evento é um tipo de gravidez ectópica (*i. e.*, gravidez fora de seu local habitual). Neste caso, a lâmina própria da mucosa reage como o endométrio, formando numerosas células deciduais. Por causa de seu pequeno diâmetro, a tuba uterina não tem capacidade de conter o embrião quando este inicia seu crescimento, e se rompe, causando uma extensa hemorragia que pode ser fatal se não tratada a tempo.

Útero

O útero tem a forma de uma pera, em que o **corpo do útero** é a porção dilatada cuja parte superior, em forma de cúpula, é chamada **fundo do útero**; a sua porção estreitada, que se abre na vagina, é a **cérvice** ou **colo uterino** (Figura 22.1).

A parede do útero é relativamente espessa e formada por três camadas. Externamente há uma delgada **serosa** – constituída de mesotélio e tecido conjuntivo – ou, dependendo da porção do órgão, uma **adventícia** – constituída de tecido conjuntivo sem revestimento de mesotélio. As outras camadas uterinas são o **miométrio**, uma espessa camada de músculo liso, e o **endométrio**, ou mucosa uterina revestindo a cavidade uterina.

Miométrio

O miométrio, a camada mais espessa do útero, é composto de pacotes ou grandes feixes de fibras musculares lisas separadas por tecido conjuntivo. Os pacotes de músculo liso se distribuem em quatro camadas não muito bem definidas. A primeira e a quarta camadas são compostas principalmente de fibras dispostas longitudinalmente, isto é, paralelas ao eixo longo do órgão. Pelas camadas intermediárias passam os grandes vasos sanguíneos que irrigam o órgão.

Durante a gravidez o miométrio passa por um período de grande crescimento como resultado de hiperplasia (aumento no número de células musculares lisas) e hipertrofia (aumento no tamanho das células). Durante esta fase, muitas células musculares lisas adquirem características ultraestruturais de células secretoras de proteínas e sintetizam ativamente colágeno, cuja quantidade aumenta significantemente no útero. Após a gravidez há degeneração de algumas células musculares lisas, redução no tamanho de outras e degradação enzimática de colágeno. O útero reduz seu tamanho para as dimensões aproximadas de antes da gravidez.

Endométrio

O endométrio consiste em um epitélio e uma lâmina própria que contém glândulas tubulares simples que às vezes se ramificam nas porções mais profundas (próximo do miométrio). As células que revestem a cavidade uterina se organizam em um epitélio simples colunar formado por células ciliadas e células secretoras. O epitélio das glândulas uterinas é semelhante ao epitélio superficial, mas células ciliadas são raras no interior das glândulas. O tecido conjuntivo da lâmina própria é rico em fibroblastos e contém abundante matriz extracelular. As fibras de tecido conjuntivo são constituídas principalmente de colágeno de tipo III.

O endométrio pode ser subdividido em duas camadas que não podem ser bem delimitadas morfologicamente: (1) a **camada basal**, mais profunda, adjacente ao miométrio, constituída por tecido conjuntivo e pela porção inicial das glândulas uterinas; (2) a **camada funcional**, formada pelo restante do tecido conjuntivo da lâmina própria, pela porção final e desembocadura das glândulas e também pelo epitélio superficial. Enquanto a camada funcional sofre mudanças intensas durante os ciclos menstruais, a basal permanece quase inalterada.

Os vasos sanguíneos que irrigam o endométrio são muito importantes para o fenômeno cíclico de perda de parte do endométrio durante a menstruação. Das **artérias arqueadas**, que se orientam circunferencialmente nas camadas médias do miométrio, partem dois grupos de artérias que proveem sangue para o endométrio: as **artérias retas**, que irrigam a camada basal, e as **artérias espirais**, que irrigam a camada funcional.

Ciclo menstrual

Estrógenos e progesterona controlam grande parte da estrutura e das funções dos órgãos do aparelho reprodutor feminino. A proliferação, diferenciação e secreção das célu-

las epiteliais, como também o tecido conjuntivo, dependem desses hormônios. Mesmo antes do nascimento esses órgãos são influenciados por estrógenos e progesterona, que circulam no sangue materno e alcançam o feto pela placenta (Figura 22.19). Depois da menopausa, a síntese diminuída desses hormônios causa uma involução geral dos órgãos reprodutores.

Depois da puberdade os hormônios ovarianos, por estímulo da adeno-hipófise, fazem com que o endométrio passe por modificações estruturais cíclicas durante o ciclo menstrual. A duração do ciclo menstrual é variável, com média de 28 dias.

Ciclos menstruais geralmente começam entre 12 e 15 anos de idade e continuam até os 45 a 50 anos. Como os ciclos menstruais são consequência de eventos ovarianos relacionados com a produção de ovócitos, a mulher só é fértil durante o período em que ela tem ciclos menstruais.

Para finalidades práticas, considera-se o começo de um ciclo menstrual como o dia em que se inicia o sangramento menstrual. Este sangramento consiste em minúsculos fragmentos de endométrio misturados com sangue dos vasos sanguíneos rompidos durante a menstruação. A **fase menstrual** do ciclo dura em média 3 a 4 dias. A fase seguinte do ciclo menstrual é denominada **fase proliferativa**, que é seguida pela **fase secretória** (ou **luteal**). A fase secretória começa após a ovulação e dura aproximadamente 14 dias. A duração da fase proliferativa é variável, em média 10 dias. Apesar dessa divisão em fases, as mudanças estruturais que acontecem durante o ciclo são graduais; a divisão em fases depende da secreção diferencial de hormônios ovarianos que se reflete em diferentes situações funcionais e clínicas da mulher durante o ciclo.

Fase proliferativa, folicular ou estrogênica

A mucosa uterina é bastante delgada após sofrer descamação na fase menstrual, medindo cerca de 0,5 mm de espessura. O começo da fase proliferativa coincide com o crescimento rápido de um pequeno grupo de folículos ovarianos que estão provavelmente na transição entre folículos pré-antrais e antrais. Quando sua teca interna se desenvolve mais intensamente, esses folículos começam a secretar ativamente estrógenos, cujas concentrações plasmáticas aumentam gradualmente.

Os estrógenos agem no endométrio induzindo a proliferação celular, que reconstitui o endométrio perdido durante a menstruação (os estrógenos agem também em outras partes do sistema reprodutor, por exemplo, induzindo a produção de cílios nas células do epitélio da tuba uterina) (Figura 22.19).

Durante a fase proliferativa o endométrio está coberto por um epitélio colunar simples (Figura 22.20). As glândulas uterinas, formadas por um epitélio colunar simples, são tubos retilíneos, e seu lúmen é estreito (Figura 22.21). As células epiteliais gradualmente acumulam cisternas de retículo endoplasmático granuloso e o complexo de Golgi aumenta de tamanho, em preparação para um crescimento

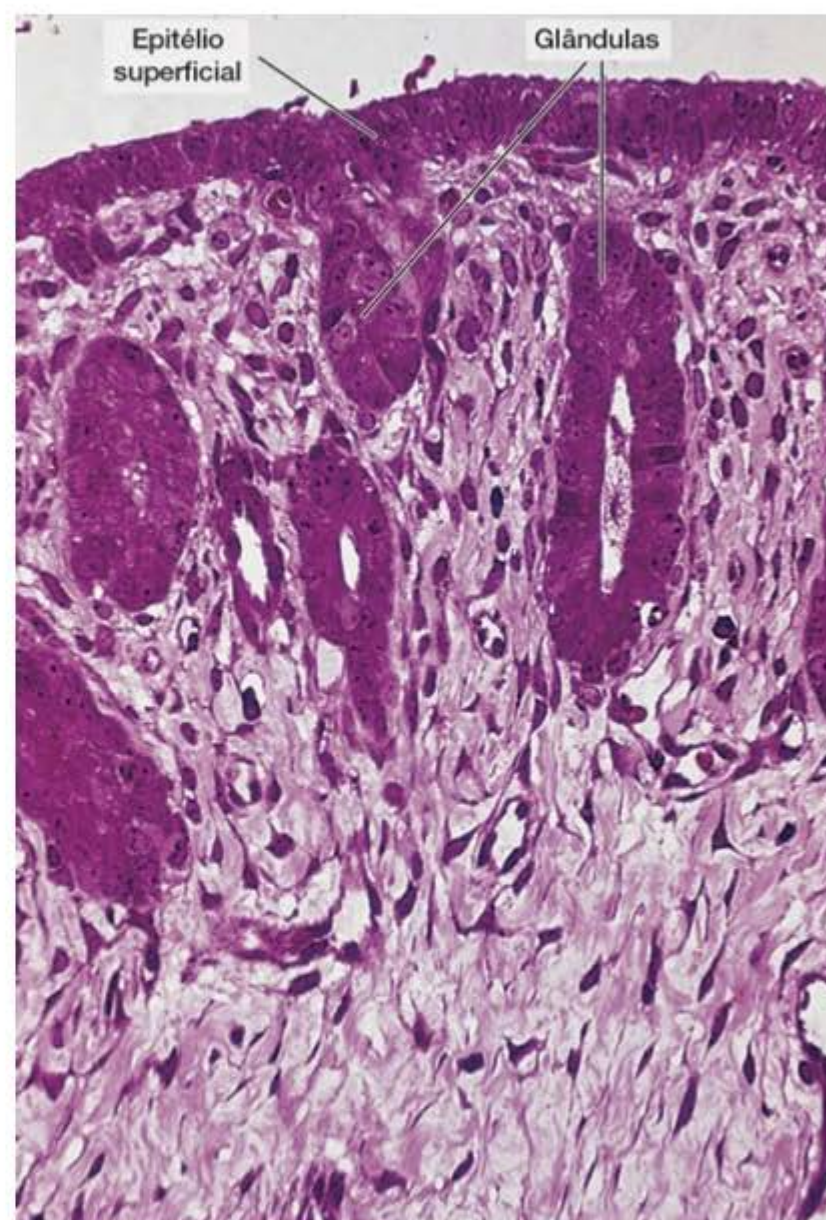



Figura 22.20 Região superficial do endométrio durante a fase proliferativa, que mostra o epitélio superficial e as glândulas uterinas envolvidas pela lâmina própria composta de tecido conjuntivo frouxo. (Fotomicrografia. Pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.)

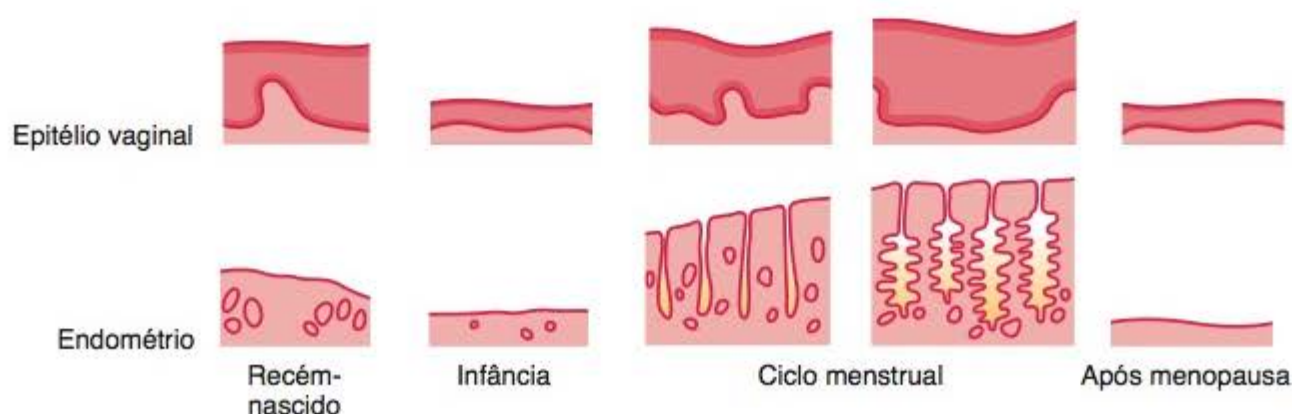



Figura 22.19 Durante toda a vida de uma mulher a estrutura e as funções do epitélio vaginal e do endométrio são influenciadas por hormônios ovarianos.

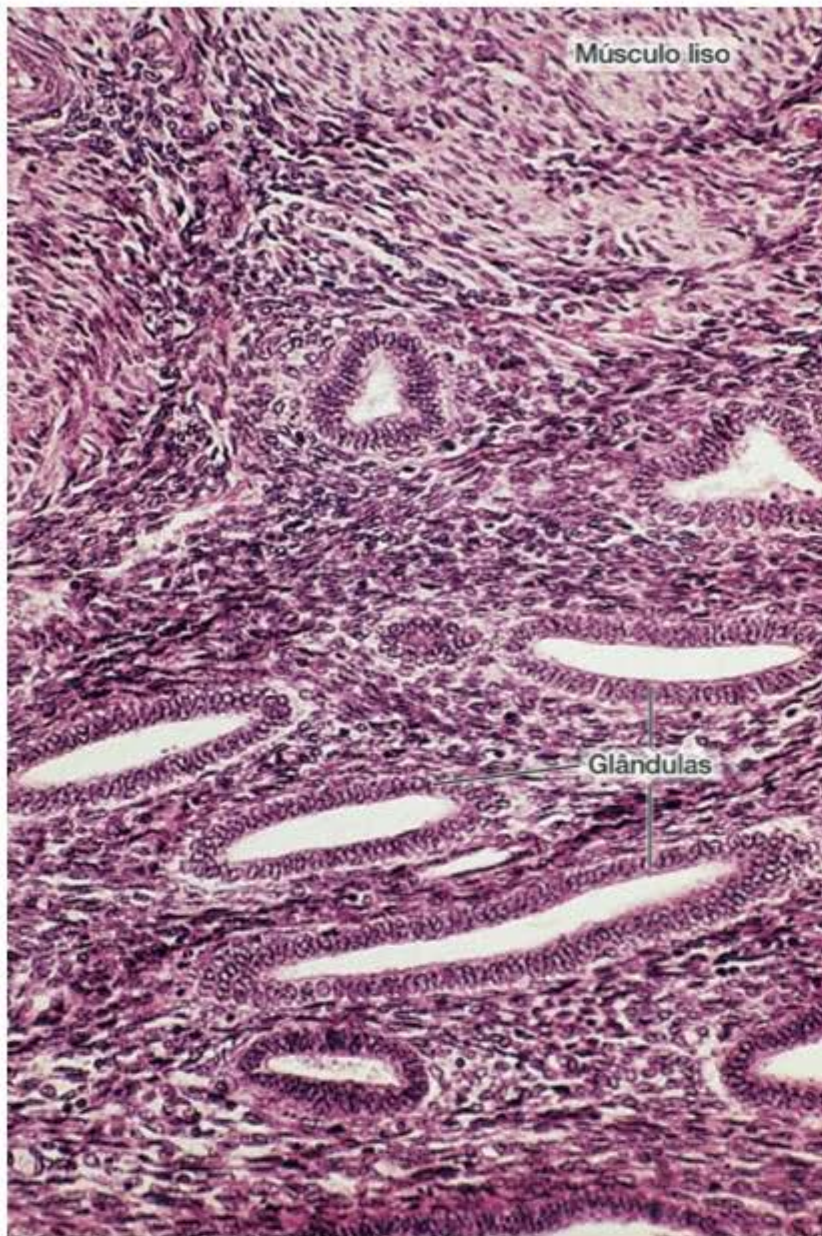



Figura 22.21 Glândulas uterinas retilíneas em um endométrio na fase proliferativa. Observa-se também músculo liso do miométrio. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

Figura 22.22 Durante a fase luteal as glândulas uterinas se tornam tortuosas e o seu lúmen é preenchido por secreção. Certo grau de edema é observado no tecido conjuntivo. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

da sua atividade secretora. Ao término da fase proliferativa, o endométrio mede cerca de 2 a 3 mm de espessura.

Fase secretória ou luteal

A fase secretória começa depois da ovulação e resulta da ação de progesterona secretada pelo corpo lúteo que se forma após a ovulação. A progesterona continua estimulando as células epiteliais das glândulas que já haviam crescido na fase proliferativa por ação do estrógeno. As células epiteliais começam a acumular glicogênio na porção infranuclear. Em seguida, a quantidade de glicogênio das células diminui, e produtos de secreção dilatam o lúmen das glândulas. Uma característica morfológica importante desta fase é o fato de as glândulas se tornarem muito tortuosas (Figuras 22.22). Nesta fase, o endométrio alcança sua máxima espessura (cerca de 5 mm) como resultado do crescimento da mucosa, do acúmulo de secreção e do edema no estroma. Mitoses são raras durante a fase secretória.

Se tiver ocorrido fertilização, o embrião terá sido transportado ao útero e aderido ao epitélio uterino durante a fase secretória, cerca de 7 ou 8 dias depois da ovulação. É possível que a secreção das glândulas seja uma fonte de nutrição para o embrião antes de sua implantação no endométrio.

Um papel importante da progesterona é inibir contrações das células musculares lisas do miométrio, que poderiam interferir na implantação do embrião.

Fase menstrual

Se não ocorre a fertilização do ovócito e a implantação do embrião, o corpo lúteo deixa de funcionar 10 a 12 dias depois da ovulação. Em consequência, diminuem rapidamente os níveis de estrógenos e, principalmente, progesterona no sangue. Ocorrem vários ciclos de contração das artérias espirais do endométrio que são fonte para a irrigação da camada funcional. Disso resulta bloqueio do fluxo de sangue, produzindo isquemia e causando morte (por necrose) das paredes das artérias, assim como das células da porção da camada funcional do endométrio irrigada por esses vasos. As artérias se rompem após os locais de constrição e o sangramento começa. A maior parte da camada funcional do endométrio é separada da mucosa e cai no lúmen uterino, fazendo parte do fluido menstrual. O resto do endométrio encolhe devido à perda de fluido intersticial. A quantidade de endométrio e sangue perdida varia de uma mulher para outra, e até mesmo na mesma mulher em diferentes ciclos.

Ao término da fase menstrual, o endométrio é reduzido a uma espessura muito delgada (a camada basal). O endométrio está, assim, pronto para iniciar um novo ciclo, pois suas células começam a se dividir para reconstituir a mucosa por ação de estrógenos secretados em quanti-

dades crescentes por folículos em ativo crescimento. A Tabela 22.1 resume os principais eventos do ciclo menstrual.

Endométrio gravídico

Se houve uma implantação embrionária, as células trofoblásticas produzem gonadotropina coriônica (HCG) que estimula o corpo lúteo a continuar secretando progesterona. Portanto, assim que a gravidez se estabelece a menstruação não ocorre e o ciclo menstrual cessa durante toda a duração da gravidez. A progesterona faz as glândulas uterinas tornarem-se mais dilatadas e mais tortuosas, bem como produzirem mais secreção que durante a fase secretória.

Histologia aplicada

Contracepção

Alguns dos procedimentos comuns para contracepção relacionados com o conhecimento da estrutura e fisiologia do aparelho genital feminino são:

- Ingestão de hormônios ovarianos (a "pílula"), que inibe o pico de secreção de LH que induz ovulação
- Utilização do DIU (dispositivo intrauterino), que consiste na inserção de um pequeno pedaço de plástico ou cobre dentro da cavidade uterina. Supõe-se que ele cause uma reação inflamatória local que é espermicida
- Ingestão de um composto (mifepristona, "pílula do dia seguinte"), que é um análogo de progesterona. Este composto se liga aos receptores de progesterona no útero, prevenindo a ação da progesterona e consequentemente a implantação do embrião.

Implantação, decídua e placenta

A **implantação** ou **nidação** compreende a adesão do embrião às células do epitélio endometrial seguida pela penetração do embrião na mucosa uterina. Este tipo de implantação é chamado **intersticial** e acontece em humanos e em alguns outros mamíferos. Este processo começa ao redor do sétimo dia, e, em torno do nono ou décimo dia após a ovulação, o embrião está totalmente imerso no endométrio, do qual receberá proteção e nutrição durante a gravidez.

Após a implantação do embrião, o tecido conjuntivo endometrial sofre mudanças profundas. Os fibroblastos da lâmina própria aumentam de tamanho, tornam-se arredondados e exibem características de células produtoras de proteínas. Eles são agora chamados **células deciduais** e o endométrio inteiro recebe o nome de **decídua**. Esta pode ser dividida em três porções: **decídua basal**, situada entre o embrião e o miométrio; **decídua capsular**, entre o embrião e o lúmen uterino; e **decídua parietal**, no restante da mucosa uterina (Figura 22.23).

▪ Placenta

A placenta é um órgão temporário que serve como local de trocas fisiológicas entre a mãe e o embrião ou feto. Consiste em uma parte fetal (**cório**) e uma parte materna (**decídua basal**). Assim, a placenta é composta de células derivadas de dois indivíduos geneticamente distintos.

A decídua basal fornece sangue arterial materno para a placenta e recebe sangue venoso de espaços sanguíneos que existem dentro da placenta. A placenta é também um órgão endócrino, produzindo hormônios como gonadotropina coriônica (HCG), tireotropina coriônica, corticotropina coriônica, estrógenos e progesterona. Secreta também um hormônio proteico chamado somatomamotropina coriônica humana, que tem atividade lactogênica e estimula o crescimento.

Informações mais detalhadas sobre o desenvolvimento embrionário e sobre a estrutura e a formação da placenta devem ser buscadas em livros-texto de embriologia.

Histologia aplicada

A adesão inicial do embrião normalmente ocorre nas paredes ventrais ou dorsais do corpo do útero. Com certa frequência, o embrião se prende perto do orifício interno do canal cervical. Neste caso a placenta fica interposta entre o feto e a vagina, obstruindo a passagem do feto durante o parto. Esta situação (chamada placenta prévia) deve ser reconhecida pelo médico, e o feto precisa ser resgatado por uma cirurgia cesariana; caso contrário, pode morrer. Às vezes, como já se mencionou, o embrião adere ao epitélio da tuba uterina, onde pode iniciar seu desenvolvimento. Muito raramente, o zigoto pode entrar na cavidade abdominal, prender-se ao peritônio e se desenvolver.

Tabela 22.1 ▪ Resumo dos principais acontecimentos do ciclo menstrual.

	Fase do ciclo				
	Proliferativa	**Secretória ou luteal**			**Menstrual**
Principais ações dos hormônios hipofisários	FSH estimula o crescimento rápido de folículos ovarianos	Pico de LH no início da fase secretória, liberado por estímulo de estrógeno, induz ovulação e desenvolvimento do corpo lúteo			–
Principais eventos no ovário	Crescimento de folículos ovarianos, folículo dominante alcança fase de folículo pré-ovulatório	Ovulação	Desenvolvimento do corpo lúteo	Degeneração do corpo lúteo	–
Hormônio ovariano predominante	Estrógenos produzidos pelos folículos em crescimento agem na vagina, na tuba e no útero	Progesterona produzida pelo corpo lúteo age principalmente no útero		Produção de progesterona cessa	–
Principais eventos no endométrio	Crescimento da mucosa após menstruação	Crescimento adicional da mucosa, glândulas se tornam tortuosas, secreção			Descamação de parte da mucosa cerca de 14 dias após ovulação

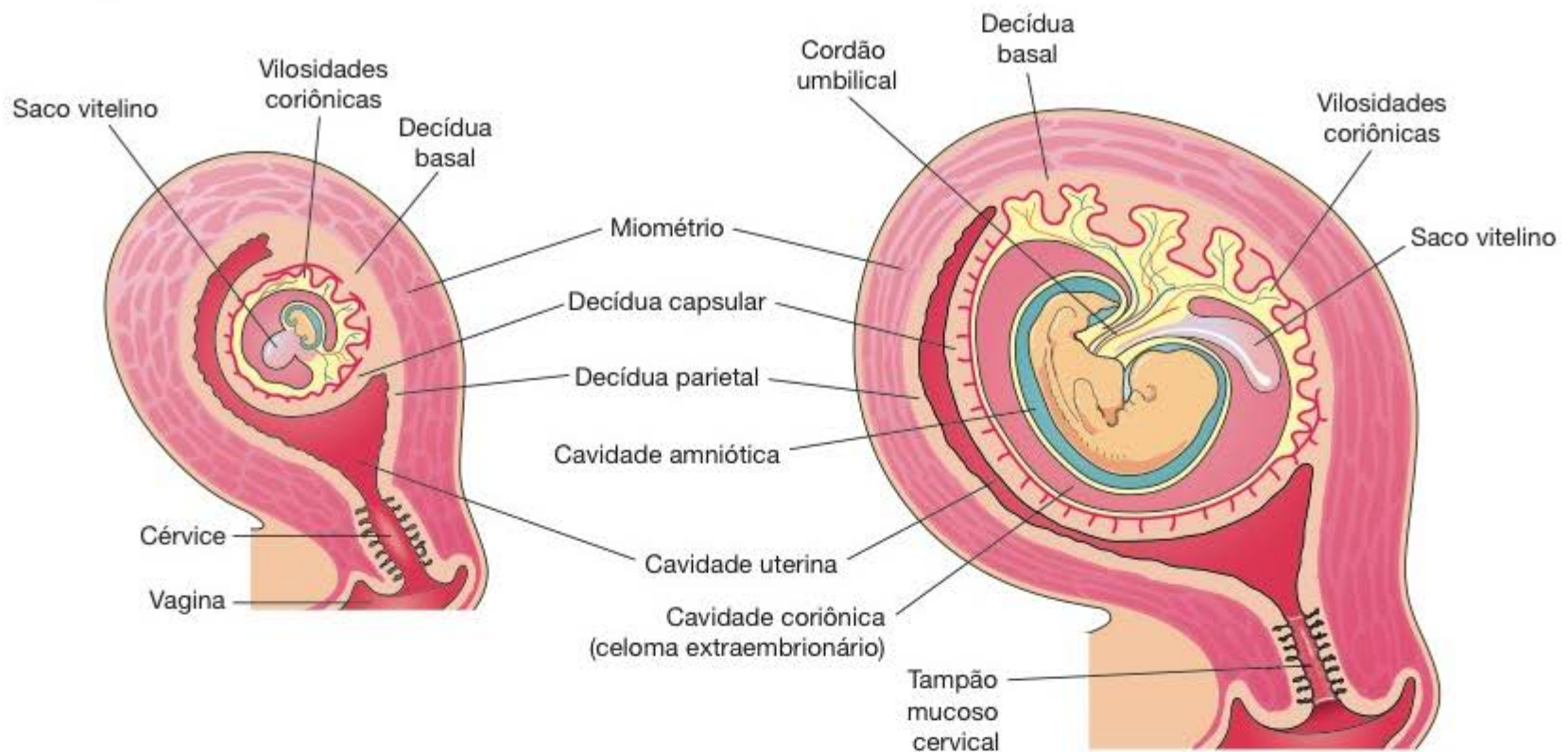



Figura 22.23 Durante a gravidez as células conjuntivas endometriais se transformam em células deciduais. O endométrio é chamado então de decídua, na qual podem ser reconhecidas três regiões: decídua basal, capsular e parietal.

Cérvice uterina

A cérvice é a porção cilíndrica, mais baixa do útero (Figura 22.1). A estrutura histológica dessa porção difere do restante do útero. A mucosa é revestida por um epitélio simples colunar secretor de muco. A cérvice tem poucas fibras de músculo liso e consiste principalmente (85%) de tecido conjuntivo denso. A extremidade externa da cérvice, que provoca saliência no lúmen da vagina, é revestida por epitélio estratificado pavimentoso.

A mucosa da cérvice contém as **glândulas mucosas cervicais**, que se ramificam intensamente. Esta mucosa não sofre mudanças notáveis durante o ciclo menstrual e não descama durante a menstruação. Durante a gravidez, as células das glândulas mucosas cervicais proliferam e secretam um líquido mucoso mais abundante e mais viscoso.

As secreções cervicais têm um papel importante na fertilização. Na época da ovulação, as secreções mucosas são mais fluidas e facilitam a penetração do esperma no útero. Na fase luteal ou na gravidez, os níveis de progesterona alteram as secreções mucosas de forma que elas tornam-se mais viscosas e previnem a passagem de esperma e de microrganismos para o interior do útero. A dilatação da cérvice que precede o parto se deve a intensa colagenólise, que promove o amolecimento de sua parede.

Histologia aplicada

O câncer do colo do útero (câncer cervical) pode ser derivado do epitélio de revestimento (aproximadamente 85% dos casos) ou do epitélio glandular (mais de 10% dos casos). Antigamente era uma das causas mais frequentes de morte em mulheres adultas. Atualmente, embora sua incidência seja alta, a taxa de mortalidade relacionada com este tumor é relativamente baixa (8 por 100 mil). Esta baixa taxa se deve ao diagnóstico do carcinoma em suas fases precoces, resultado de exames periódicos do colo do útero e por análise citológica de esfregaços do epitélio cervical (teste de Papanicolaou).

Vagina

A parede da vagina não tem glândulas e consiste em três camadas: **mucosa**, **muscular** e **adventícia**. O muco existente no lúmen da vagina se origina das glândulas da cérvice uterina.

O epitélio da mucosa vaginal de uma mulher adulta é estratificado pavimentoso e tem uma espessura de 150 a 200 μm. Suas células podem conter uma pequena

Histologia aplicada

Citologia esfoliativa

A citologia esfoliativa é o estudo das características de células que normalmente descamam de várias superfícies do corpo. O exame citológico de células coletadas da vagina fornece informações de muita importância clínica. Na mucosa vaginal de uma mulher adulta, são facilmente identificados cinco tipos de células: células da porção interna da camada basal (células basais), células da porção externa da camada basal (células parabasais), células da camada intermediária, células pré-queratinizadas e células queratinizadas. Com base nas proporções dos tipos de células que aparecem em um esfregaço vaginal, podem ser obtidas valiosas informações sobre o estado hormonal da paciente (níveis de estrógeno e progesterona).

Antigamente este exame era muito importante para se determinar a normalidade ou anormalidade do ciclo menstrual, assim como a duração aproximada das suas fases. Atualmente estes parâmetros são obtidos com mais facilidade e precisão por meio da dosagem de hormônios no plasma.

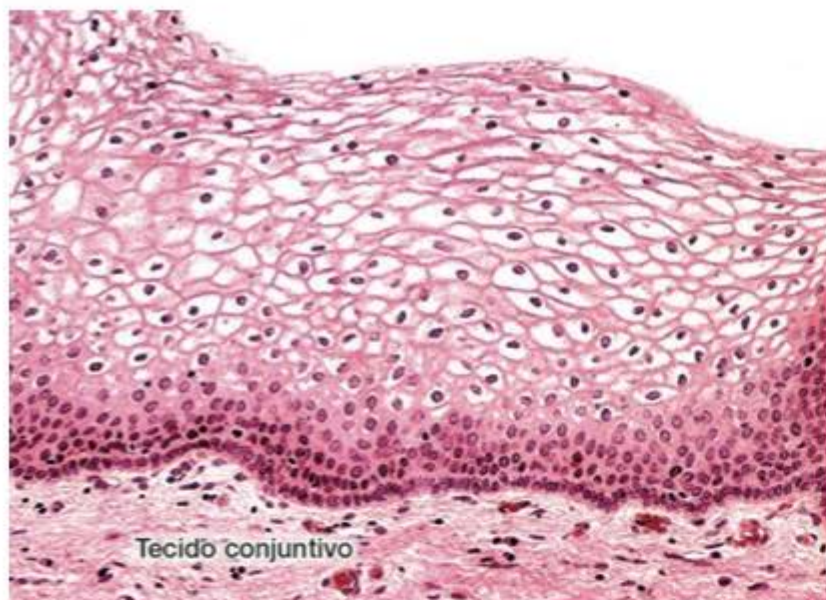
A sua grande importância atual é a possibilidade de observar células cancerosas no esfregaço vaginal, possibilitando a descoberta precoce de câncer.

Tecido conjuntivo

Figura 22.24 Epitélio estratificado pavimentoso da vagina, apoiado em um tecido conjuntivo denso. O citoplasma das células epiteliais é claro por causa do acúmulo de grande quantidade de glicogênio. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

quantidade de queratina, porém não ocorre queratinização intensa com transformação das células em placas de queratina, como nos epitélios queratinizados típicos (Figura 22.24). Sob estímulo de estrógenos, o epitélio vaginal sintetiza e acumula grande quantidade de glicogênio, que é depositado no lúmen da vagina quando as células do epitélio vaginal descamam. Bactérias da vagina metabolizam o glicogênio e produzem ácido láctico, responsável pelo pH da vagina, que é normalmente baixo. O ambiente ácido tem uma ação protetora contra alguns microrganismos patogênicos.

A lâmina própria da mucosa vaginal é composta de tecido conjuntivo frouxo muito rico em fibras elásticas. Dentre as células da lâmina própria há quantidades relativamente grandes de linfócitos e neutrófilos. Durante certas fases do ciclo menstrual, esses dois tipos de leucócitos invadem o epitélio e passam para o lúmen da vagina.

A camada muscular da vagina é composta principalmente de conjuntos longitudinais de fibras musculares lisas. Há alguns pacotes circulares, especialmente na parte mais interna (próximo à mucosa).

Externamente à camada muscular, uma camada de tecido conjuntivo denso, a adventícia, rica em espessas fibras elásticas, une a vagina aos tecidos circunvizinhos. A grande elasticidade da vagina se deve ao grande número de fibras elásticas no tecido conjuntivo de sua parede. Neste tecido conjuntivo há um plexo venoso extenso, feixes nervosos e grupos de células nervosas.

▸ Genitália externa

A genitália externa feminina ou **vulva** consiste em **clitóris**, **pequenos lábios** e **grandes lábios**, além de algumas glândulas que se abrem no **vestíbulo**, o espaço que corresponde à abertura externa da vagina, delimitado pelos pequenos lábios.

A uretra e os ductos das glândulas vestibulares se abrem no vestíbulo. As **glândulas vestibulares maiores**, ou **glândulas de Bartholin**, se situam a cada lado do vestíbulo. Essas glândulas são homólogas às glândulas bulbouretrais no homem. A inflamação dessas glândulas e a formação de cistos muito dolorosos são relatos frequentes nas consultas ao ginecologista. As numerosas **glândulas vestibulares menores** se localizam mais frequentemente ao redor da uretra e do clitóris. Todas as glândulas vestibulares secretam muco.

O **clitóris** e o pênis são homólogos em origem embrionária e estrutura histológica. O clitóris é formado por dois corpos eréteis que terminam em uma glande clitoridiana rudimentar e um prepúcio. O clitóris é coberto por um epitélio estratificado pavimentoso.

Os lábios menores são dobras da mucosa vaginal que têm tecido conjuntivo penetrado por fibras elásticas. O epitélio estratificado pavimentoso que os cobre tem uma delgada camada de células queratinizadas na superfície. Glândulas sebáceas e sudoríparas estão nas superfícies internas e externas dos lábios menores, cujo revestimento é, portanto, intermediário entre pele e mucosa.

Os lábios maiores são dobras de pele que contêm uma grande quantidade de tecido adiposo e uma delgada camada de músculo liso. Sua superfície interna tem estrutura histológica semelhante à dos lábios menores. A superfície externa é coberta por pele e por pelos espessos e ondulados. Glândulas sebáceas e sudoríparas são numerosas em ambas as superfícies.

A genitália externa é abundantemente provida de terminações nervosas sensoriais táteis, além de corpúsculos de Meissner e de Pacini, que contribuem para a fisiologia do estímulo sexual.

▸ Glândulas mamárias

Cada glândula mamária consiste em 15 a 25 lóbulos de glândulas tubuloalveolares compostas, cuja função é secretar leite para nutrir os recém-nascidos. Cada lóbulo, separado dos vizinhos por tecido conjuntivo denso e muito tecido adiposo, é na realidade uma glândula individualizada com seu próprio ducto excretor, chamado **ducto galactóforo** (Figura 22.25). Esses ductos, que medem 2 a 4,5 cm de comprimento, emergem independentemente no mamilo, que tem 15 a 25 aberturas, cada uma com aproximadamente 0,5 mm de diâmetro. A estrutura histológica das glândulas mamárias varia de acordo com o sexo, a idade e o estado fisiológico.

▪ Estrutura das glândulas mamárias durante a puberdade e na mulher adulta

Antes da puberdade, as glândulas mamárias são compostas de porções dilatadas, os **seios galactóforos** e várias ramificações desses seios, os **ductos galactóforos** (Figura 22.25).

O desenvolvimento das glândulas mamárias em meninas durante a puberdade faz parte das características sexuais secundárias. Durante esse período, as mamas aumentam de tamanho e desenvolvem um mamilo proeminente. Em meninos as mamas permanecem normalmente planas.

O aumento das mamas durante a puberdade resulta do acúmulo de tecido adiposo e conjuntivo, além de certo crescimento e ramificação dos ductos galactóforos. A proliferação dos ductos galactóforos e o acúmulo de gordura se devem ao aumento da quantidade de estrógenos circulantes durante a puberdade.

Na mulher adulta, a estrutura característica da glândula – o **lóbulo** – desenvolve-se a partir das extremidades dos menores ductos (Figura 22.26). Um lóbulo consiste em vários ductos intralobulares que se unem em um ducto interlobular terminal (Figura 22.27A). Cada lóbulo é imerso em tecido conjuntivo intralobular frouxo e muito celularizado, sendo que o tecido conjuntivo interlobular que separa os lóbulos é mais denso e menos celularizado.

Próximo à abertura do mamilo, os ductos galactóforos se dilatam para formar os seios galactóforos (Figura 22.25). As aberturas externas dos ductos galactóforos são revestidas por epitélio estratificado pavimentoso. Esse epitélio bruscamente se transforma em estratificado colunar ou cuboide nos ductos galactóforos. O revestimento dos ductos galactóforos e ductos interlobulares terminais é formado por epitélio simples cuboide, envolvido por células mioepiteliais.

O tecido conjuntivo que cerca os alvéolos contém muitos linfócitos e plasmócitos. A população de plasmócitos aumenta significativamente no fim da gravidez; eles são responsáveis pela secreção de imunoglobulinas (IgA secretora), que conferem imunidade passiva ao recém-nascido.

A estrutura histológica dessas glândulas sofre pequenas alterações durante o ciclo menstrual, por exemplo, proli-

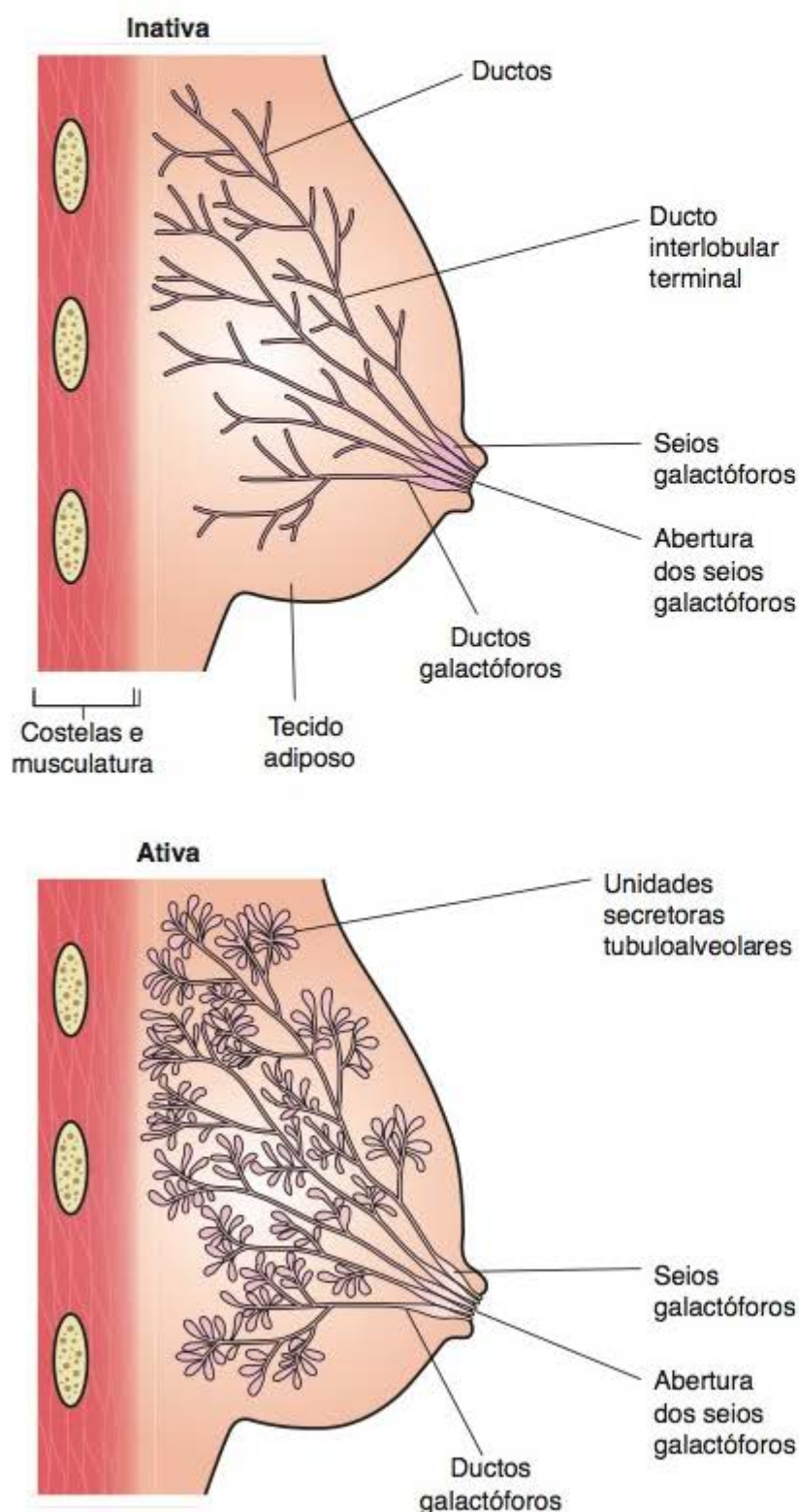



Figura 22.25 Desenho esquemático de mama feminina que mostra a glândula mamária inativa e ativa. Cada ducto galactóforo com suas ramificações menores é uma glândula independente e constitui um lóbulo da glândula.

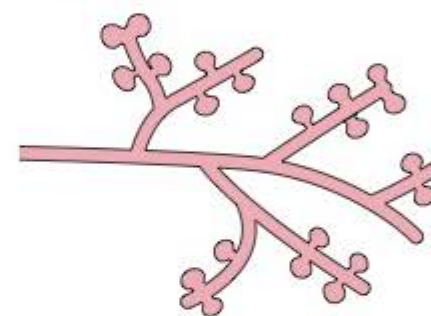



Figura 22.26 Modificações da glândula mamária. **A.** Na ausência de gestação a glândula é quiescente e indiferenciada. Seu sistema de ductos é inativo. **B.** Durante a gestação os alvéolos proliferam nas extremidades dos ductos e se preparam para a secreção de leite. **C.** Durante a lactação os alvéolos são completamente diferenciados e a secreção de leite é abundante. Quando a lactação é suspensa, a glândula reverte ao estado não gravídico.

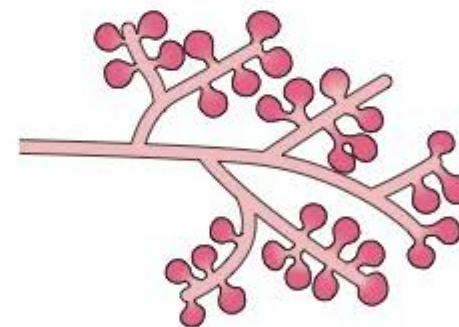
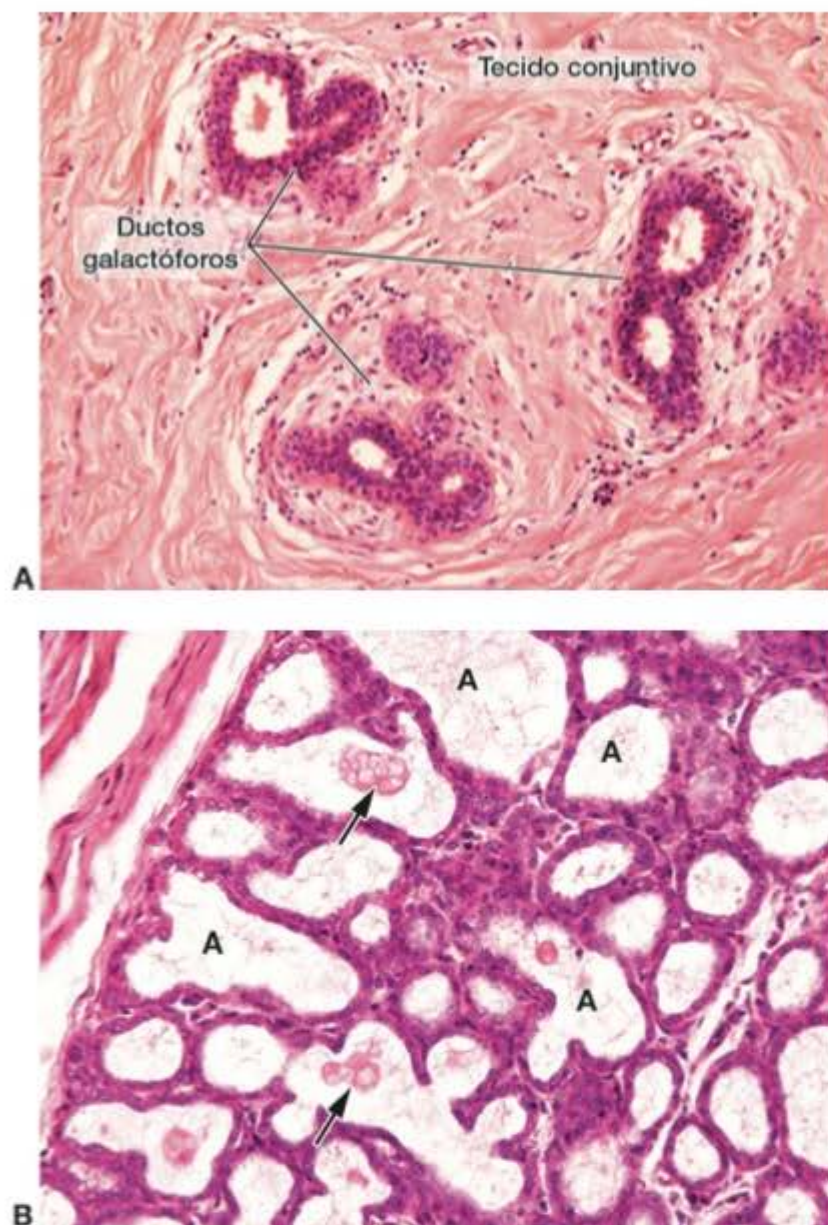



Figura 22.27 Glândula mamária em repouso e em lactação. **A.** No estado de repouso a glândula é formada por ductos galactóforos imersos em tecido conjuntivo. **B.** Durante a lactação há crescimento de inúmeros alvéolos (A) nas extremidades dos ductos galactóforos que cresceram e se ramificaram; frequentemente se observa secreção no interior dos alvéolos (*setas*). (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

feração de células dos ductos em torno da época de ovulação. Essas mudanças coincidem com o período no qual o estrógeno circulante está no seu pico. A maior hidratação do tecido conjuntivo na fase pré-menstrual pode provocar aumento do volume da mama.

O **mamilo** tem forma cônica e pode ser rosa, marrom-claro ou marrom-escuro. Externamente, é coberto por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado contínuo com o da pele adjacente. A pele ao redor do mamilo constitui a **aréola**. A sua cor escurece durante a gravidez, como resultado de acúmulo local de melanina, e após o parto pode ficar mais claro, mas raramente retorna à sua tonalidade original. O epitélio do mamilo repousa sobre uma camada de tecido conjuntivo rico em fibras musculares lisas. Essas fibras estão dispostas circularmente ao redor dos ductos galactóforos mais profundos e paralelamente a eles quando estes entram no mamilo. O mamilo é provido de abundantes terminações nervosas sensoriais, importantes para produzir o reflexo da ejeção do leite pela secreção de ocitocina (ver Capítulo 20).

Glândulas mamárias durante a gravidez e a lactação

As glândulas mamárias sofrem intenso crescimento durante a gravidez por ação sinérgica de vários hormônios, principalmente estrógenos, progesterona, prolactina e lactogênio placentário humano. Uma das ações desses hormônios é o desenvolvimento de **alvéolos** nas extremidades dos ductos interlobulares terminais (Figuras 22.25 e 22.26). Os alvéolos são conjuntos esféricos ou arredondados de células epiteliais que são as estruturas ativamente secretoras de leite na lactação (Figura 22.27B). Quatro a seis células mioepiteliais de forma estrelada envolvem cada alvéolo; elas se localizam entre as células epiteliais alveolares e a lâmina basal do epitélio. Durante a lactação a quantidade de tecido conjuntivo e adiposo diminui consideravelmente em relação ao parênquima.

Algumas gotículas de gordura e vacúolos secretores limitados por membrana contendo vários agregados de proteínas de leite são encontrados no citoplasma apical das células alveolares no fim da gestação. Na lactação as células secretoras se tornam cuboides pequenas e baixas, e o seu citoplasma contém gotículas esféricas de vários tamanhos que contêm triglicerídios principalmente neutros. Essas gotículas de lipídio são liberadas no lúmen envolvidas por uma porção da membrana apical da célula (Figura 22.28). Lipídios constituem aproximadamente 4% do leite humano. O leite produzido pelas células epiteliais dos alvéolos se acumula no lúmen dos alvéolos e dentro dos ductos galactóforos (Figura 22.27B).

Além das gotículas de lipídios há, na porção apical das células secretoras, um número grande de vacúolos limitados por membrana que contêm caseínas e outras proteínas do leite, que incluem lactalbumina e IgA. As proteínas constituem aproximadamente 1,5% do leite humano. Lactose, o açúcar do leite, é sintetizada a partir de glicose e galactose e constitui aproximadamente 7% do leite humano.

Histologia aplicada

A primeira secreção das glândulas mamárias após o parto é chamada colostro. Contém menos gordura e mais proteína que o leite regular e é rico em anticorpos (predominantemente IgA secretora), que fornecem algum grau de imunidade passiva ao recém-nascido, especialmente no lúmen intestinal.

Quando uma mulher está amamentando, a ação mecânica da sucção do mamilo estimula receptores táteis, resultando em liberação de ocitocina da neuro-hipófise. Este hormônio causa a contração das células mioepiteliais nos alvéolos e ductos, resultando em expulsão do leite (reflexo de ejeção do leite). Estímulos emocionais negativos, como frustração, ansiedade ou raiva, podem se refletir no funcionamento do hipotálamo e inibir a liberação de ocitocina, prevenindo, assim, o reflexo.

Regressão pós-lactacional e involução senil das glândulas mamárias

Quando cessa a amamentação (desmame), a maioria dos alvéolos desenvolvidos durante a gravidez sofre degeneração por apoptose. Células inteiras são liberadas no lúmen dos alvéolos e seus restos são retirados por macrófagos.

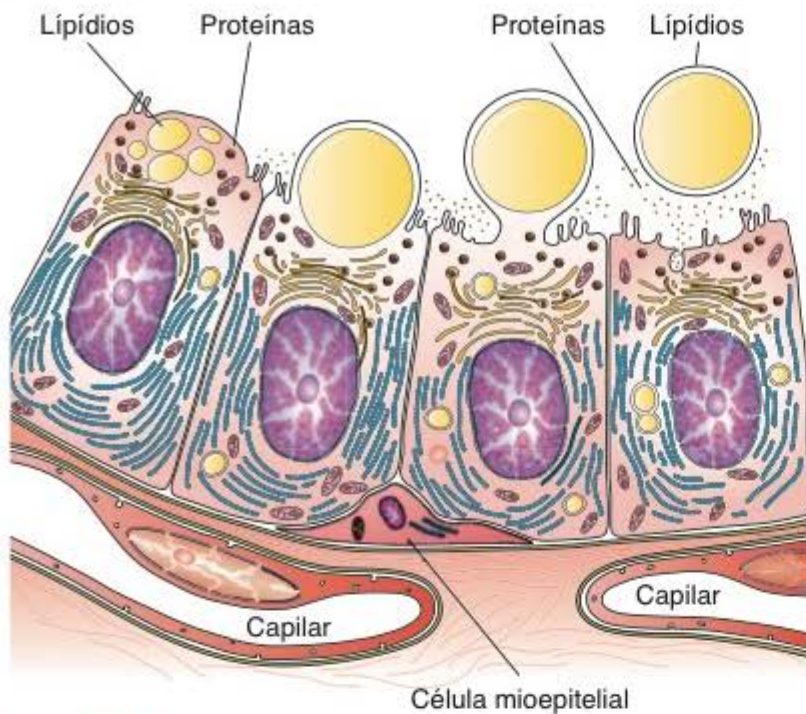



Figura 22.28 Células secretoras da glândula mamária. Note da *esquerda* para a *direita* o acúmulo e a extrusão de lipídios e proteínas. As proteínas são liberadas por exocitose.

Histologia aplicada

Aproximadamente 9% de todas as mulheres nascidas nos EUA desenvolvem câncer de mama em algum momento de sua vida. A maioria desses cânceres é de carcinomas que se originam de células epiteliais dos ductos galactóforos. Se essas células se espalham para os pulmões, cérebro ou osso, provocando metástases nesses órgãos, o carcinoma de mama se torna uma causa importante de morte. A descoberta precoce (por autoexame, mamografia, exame por ultrassom e outras técnicas) e consequente tratamento precoce reduzem significativamente a taxa de mortalidade por câncer de mama.

Depois da menopausa, ocorre a involução das glândulas mamárias em consequência da diminuição da produção regular de hormônios sexuais. A involução é caracterizada por redução em tamanho e atrofia das porções secretoras e, até certo ponto, dos ductos. Modificações atróficas atingem também o tecido conjuntivo interlobular.

▸ Bibliografia

Brenner RM, Slayden OD: Cyclic changes in the primate oviduct and endometrium. In: *The Physiology of Reproduction*. Knobil E, Neill JD, Greenwald GS, Markert CL, Pfaff DW (editors). Raven Press, 1994.

Gosden RG: Ovulation 1: oocyte development throughout life. In: *Gametes – The Oocyte*. Gudzinskas JG, Yovich JL (editors). Cambridge University Press, 1995.

Hillier SG: Hormonal control of folliculogenesis and luteinization. In: *Molecular Biology of the Female Reproductive System*. Findlay JK (editor). Academic Press, 1994.

Kenigsberg D, Rosenwaks Z, Hodgen GD: Ovarian follicles maturation, ovulation, and ovulation induction. In: *Endocrinology*. DeGroot LJ *et al.* (editors). Saunders, 1995.

Ledger WL, Baird DT: Ovulation 3: endocrinology of ovulation. In: *Gametes – The Oocyte*. Gudzinskas JG, Yovich JL (editors). Cambridge University Press, 1995.

Mishell DR, Jr: Contraception. In: *Endocrinology*. DeGroot LJ *et al.* (editors). Saunders, 1995.

Peters H, McNatty KP: *The Ovary: A Correlation of Structure and Function in Mammals*. Granada Publishing, 1980.

Pitelka DR, Hamamoto ST: Ultrastructure of the mammary secretory cell. In: *Biochemistry of Lactation.* Mepham TB (editor). Elsevier, 1983.

Tsafiri A, Dekel N: Molecular mechanisms in ovulation. In: Molecular biology of the female reproductive system. Findlay JK (editor). Academic Press, 1994. Vorherr H: *The Breast: Morphology, Physiology and Lactation.* Academic Press, 1974.

Wynn RM (editor): *Biology of the Uterus.* Plenum Press, 1977.

Zuckerman S, Weir BJ (editors): *The Ovary,* 2nd ed. Vol. 1. *General Aspects.* Academic Press, 1977.

23 Sistemas Fotorreceptor e Audiorreceptor

▸ Introdução

Informações recebidas do ambiente externo ao organismo são constantemente enviadas ao sistema nervoso central por meio dos órgãos dos sentidos. Na porção inicial desses órgãos existem estruturas especiais, os **receptores**, cuja função é converter diferentes formas de energia em alterações do potencial de suas membranas. Neste capítulo serão estudados os sistemas **fotorreceptor** e **audiorreceptor.**

▸ Sistema fotorreceptor

▪ Globo ocular

Os olhos são órgãos fotossensíveis complexos que alcançaram alto grau de evolução, possibilitando uma análise minuciosa quanto à forma dos objetos, sua cor e a intensidade de luz refletida. Cada olho fica dentro de uma caixa óssea protetora – a **órbita** – e apresenta basicamente uma câmara escura, uma camada de células receptoras sensoriais, um sistema de lentes para focalizar a imagem e um sistema de células para iniciar o processamento dos estímulos e enviá-los ao córtex cerebral. O olho (Figura 23.1) é constituído por três túnicas dispostas concentricamente: (1) a camada externa, formada pela **esclera** (ou esclerótica) e pela **córnea**; (2) a camada média ou túnica vascular, constituída pelo **coroide**, pelo **corpo ciliar** e pela **íris**; e (3) a camada interna ou **retina**, que se comunica com o cérebro pelo nervo óptico; na realidade, a retina e o nervo óptico são partes do sistema nervoso central, tanto por suas estruturas como por suas funções e origens embriológicas, apesar de se localizarem fora do crânio (Figuras 23.1 e 23.2). Além desses envoltórios, o olho apresenta o **cristalino** ou **lente**, uma estrutura biconvexa transparente que é mantida em posição graças a um ligamento circular, a **zônula ciliar**, que se insere sobre um espessamento da camada média, o **corpo ciliar** (Figuras 23.1 e 23.2). Em frente ao cristalino há uma expansão pigmentada e opaca da camada média, que o recobre em parte, a **íris**. O olho tem três compartimentos: a **câmara anterior**, situada entre a íris e a córnea; a **câmara posterior**, entre a íris e o cristalino; e o **espaço vítreo**, situado atrás do cristalino e circundado pela retina (Figura 23.2). Na câmara anterior e na posterior existe um líquido que contém proteínas: o **humor**

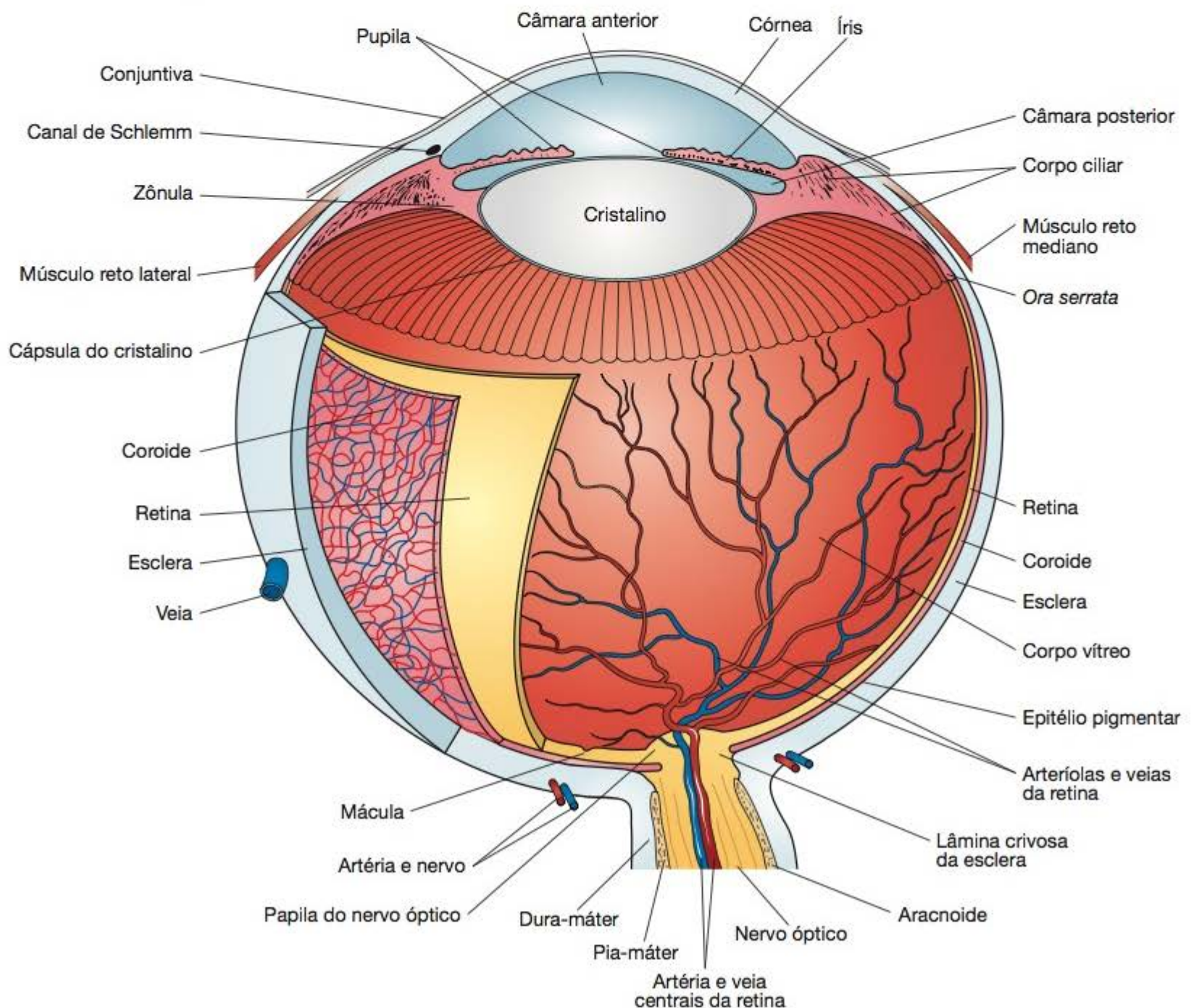



Figura 23.1 Estruturas internas do olho humano. (Adaptada de um original de Paul Peck e reproduzida, com autorização, de *Anatomy of the Eye*, Laboratório Lederle.)

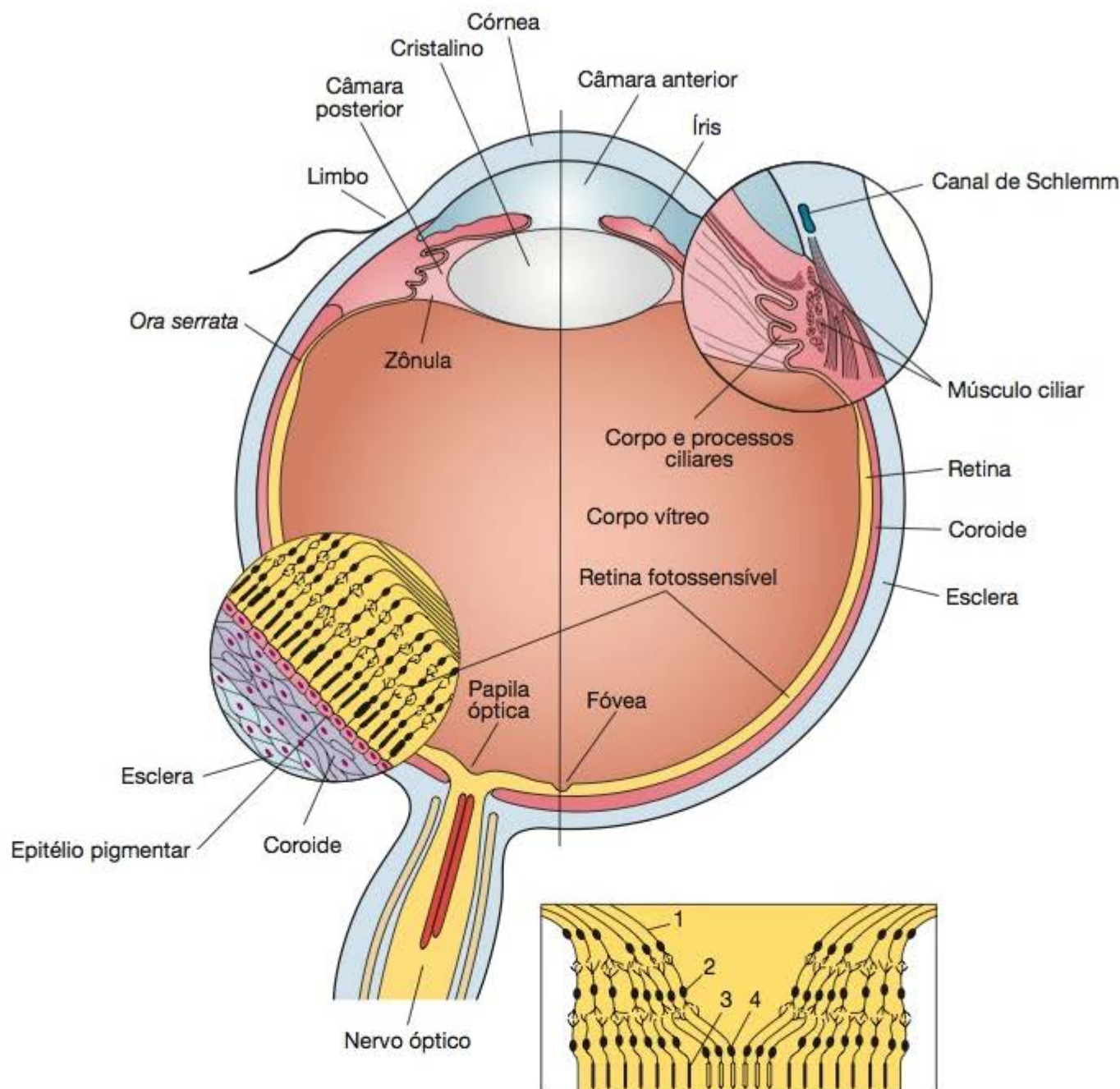



Figura 23.2 Desenho esquemático ilustrando a estrutura do olho direito, mostrando a retina, a fóvea e o corpo ciliar. Na parte inferior foi desenhada a fóvea em maior aumento: **1.** axônios de células ganglionares; **2**, células bipolares; **3**, bastonetes; **4**, cones. O desenho mostra também aumentos da retina e do corpo ciliar. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham AW: *Histology*, 6th ed. Lippincott, 1969.)

aquoso. O espaço vítreo, que é limitado pela retina e pelo cristalino, apresenta-se cheio de uma substância viscosa e gelatinosa, o **corpo vítreo**.

Note que os termos interno e externo, com referência ao globo ocular, referem-se à anatomia macroscópica do próprio globo ocular. Interna significa uma estrutura que esteja mais próxima do centro do globo e externa é a estrutura localizada nas proximidades da periferia do globo ocular.

O **aparelho lacrimal** e as **pálpebras,** embora localizados fora do globo ocular, fazem parte do aparelho ocular, e também serão objeto de análise neste capítulo.

Camada externa ou túnica fibrosa

Apresenta-se opaca e esbranquiçada nos seus cinco sextos posteriores. Essa região é denominada **esclera** (Figura 23.3). É formada por tecido conjuntivo rico em fibras colágenas que se entrecruzam e seguem, de modo geral, direções paralelas à superfície do olho.

A superfície externa da esclera apresenta-se envolta por uma camada de tecido conjuntivo denso – a **cápsula de Tenon** – à qual se prende por um sistema muito frouxo de finas fibras colágenas que correm dentro de um espaço chamado **espaço de Tenon**. Graças a essa disposição, o globo ocular pode sofrer movimentos de rotação em todas as direções.

Entre a esclera e a coroide encontra-se a **lâmina supracoróidea,** uma camada de tecido conjuntivo frouxo, rica em células que contêm melanina, em fibroblastos e fibras elásticas.

No seu sexto anterior, a túnica fibrosa apresenta-se transparente e recebe o nome de **córnea**. Em um corte transversal da córnea (Figura 23.4) distinguem-se cinco regiões: epitélio anterior, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet e epitélio posterior ou endotélio. O **epitélio corneano anterior** é estratificado pavimentoso não queratinizado, constituído por cinco a seis camadas celulares. Esse epitélio contém numerosas terminações nervosas livres, o que explica a grande sensibilidade da córnea. Habitualmente são observadas mitoses na camada basal do epitélio, que é dotado de elevada capacidade de

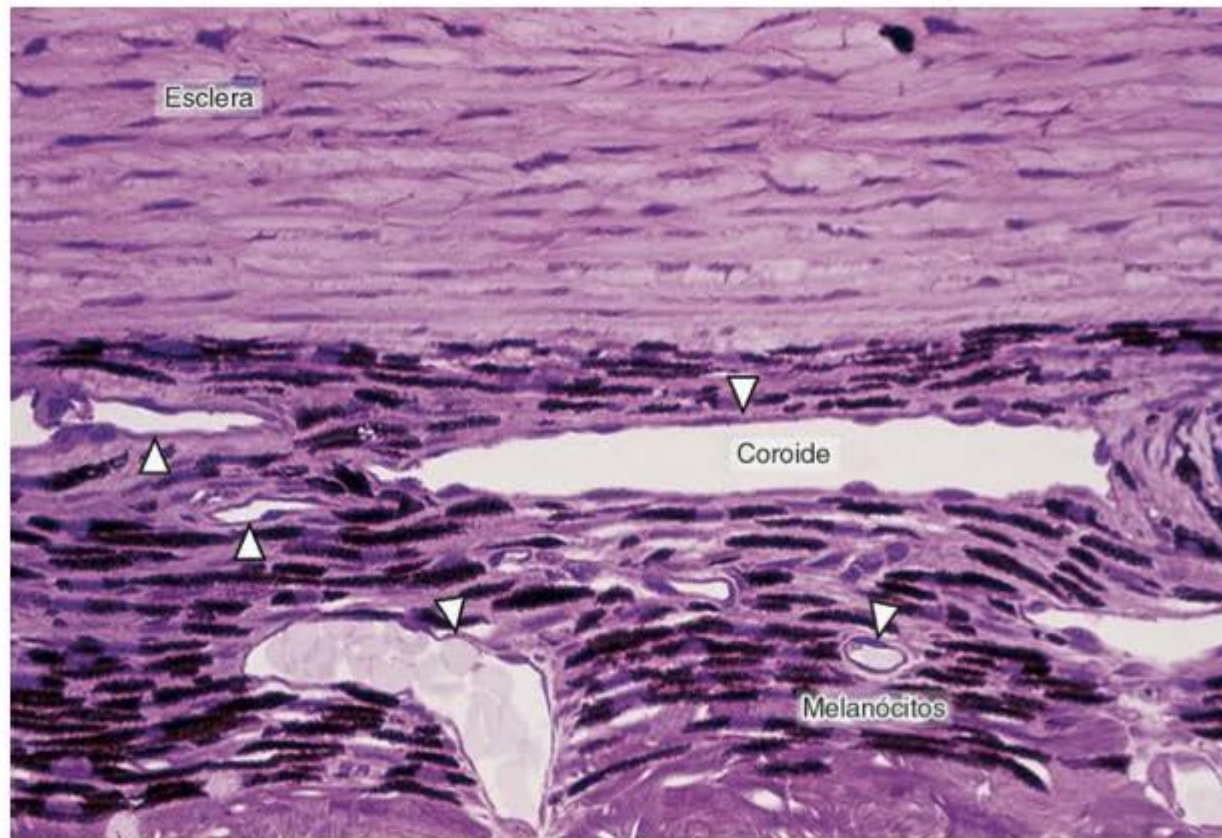



Figura 23.3 Corte da coroide e da esclera. A coroide é uma camada de tecido conjuntivo muito vascularizado (*pontas de seta*) e contendo células com melanina (melanócitos). Grande parte dos nutrientes da retina vem dos vasos sanguíneos da coroide. A esclera é constituída por tecido conjuntivo denso, com feixes paralelos de fibras colágenas (colágeno tipo I). (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

regeneração. Em 7 dias todas as células do epitélio anterior da córnea são renovadas. As células mais superficiais desse epitélio apresentam microvilos mergulhados em um fluido protetor que contém lipídios e glicoproteínas.

Abaixo do epitélio e de sua membrana basal observa-se uma camada homogênea e relativamente espessa (7 a 12 μm), constituída por delgadas fibras colágenas cruzadas em todas as direções, a **membrana de Bowman** (Figura 23.4). Esta é uma formação de grande resistência, contribuindo para reforçar a estrutura da córnea.

O **estroma** da córnea apresenta-se constituído por múltiplas camadas de fibras colágenas (Figura 23.4). Cada camada apresenta fibras orientadas paralelamente. De uma camada para outra, porém, a direção das fibras é diferente, formando vários ângulos. Frequentemente, algumas fibras passam de uma camada para outra, mantendo as camadas firmemente unidas. Entre as várias camadas de fibras colágenas encontram-se fibroblastos. O conjunto de células e fibras encontra-se imerso em uma substância fundamental gelatinosa, constituída por um complexo metacromático que contém glicoproteínas e sulfato de condroitina. Observam-se também, com frequência, leucócitos, principalmente linfócitos, migrando no estroma corneano, que é **avascular**. A **membrana de Descemet** é uma estrutura com 5 a 10 μm de espessura, constituída de fibrilas colágenas organizadas como uma rede tridimensional. O **epitélio posterior** ou endotélio da córnea é do tipo pavimentoso simples.

Limbo

É a zona de transição da córnea, que é transparente, para a esclera. O colágeno da córnea, de homogêneo e transparente, transforma-se em fibroso e opaco. Nesta zona (**limbo**), altamente vascularizada, existem vasos sanguíneos que assumem papel importante nos processos inflamatórios da córnea. A córnea é uma estrutura avascular e sua nutrição se dá pela difusão de metabólitos dos vasos sanguíneos e do fluido da câmara anterior do olho. Nota-se também no estroma um canal de contorno irregular, revestido por endotélio, que circunda a transição esclerocorneal (limbo). denominado **canal de Schlemm** (Figura 23.1). Nesse canal, o humor aquoso produzido nos processos

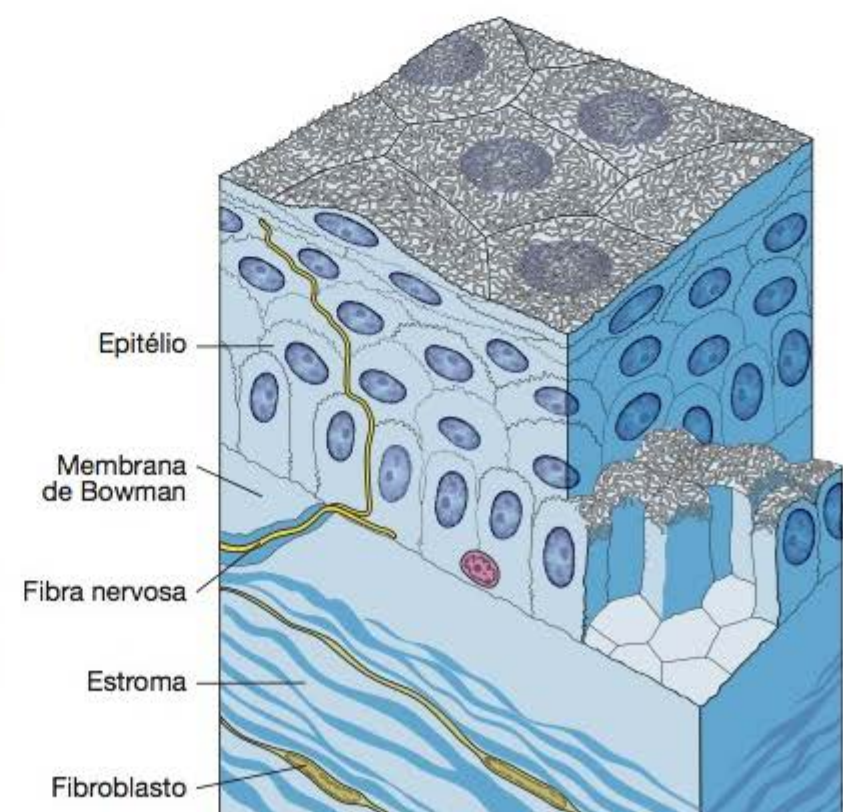



Figura 23.4 Desenho tridimensional da córnea. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: *Histology of the Human Eye*. Saunders, 1971.)

ciliares é drenado para o sistema venoso. Isso é possível em razão de um sistema de espaços em labirinto, os **espaços de Fontana**, que vão do endotélio da córnea ao canal de Schlemm. O epitélio corneano, nessa região, transforma-se gradualmente no epitélio da conjuntiva (ver mais adiante).

Camada média ou túnica vascular

A túnica média (vascular) é constituída por três regiões que, vistas da parte posterior para a anterior, são: a **coroide**, o **corpo ciliar** e a **íris** (Figura 23.1).

A **coroide** é uma camada rica em vasos sanguíneos, daí ser chamada também de túnica vascular. Entre os vasos observa-se um tecido conjuntivo frouxo, que é rico em células, fibras colágenas e elásticas. É frequente a presença de células contendo melanina, que conferem cor escura a essa camada. A porção mais interna da coroide é muito rica em capilares sanguíneos, o que lhe valeu o nome de **coriocapilar**. Desempenha papel importante na nutrição da retina, e lesões da coriocapilar podem levar a alterações da retina. Separando essa subcamada da retina, observa-se uma fina membrana (3 a 4 μm) de aspecto hialino, chamada de **membrana de Bruch**.

Figura 23.5 Vista anterior dos processos ciliares, que mostra as fibras da zônula que ligam o cristalino ao corpo ciliar. Colunas de fibras da zônula (**A**) em ambos os lados dos processos ciliares (**B**) encontram-se em um mesmo local (**C**), onde se prendem ao cristalino. (Reproduzida, com autorização, de Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: *Histology of the Human Eye*. Saunders, 1971.)

O **corpo ciliar** é uma dilatação da coroide na altura do cristalino. Tem aspecto de um anel espesso, contínuo, revestindo a superfície interna da esclera. Em um corte transversal (Figura 23.1) aparece como um triângulo do qual uma das faces está de frente para o corpo vítreo, a outra para a esclera, e a terceira face para o cristalino e para a câmara posterior do olho. Essa face apresenta contornos irregulares, formando saliências, que recebem o nome de **processos ciliares** (Figuras 23.5 a 23.7).

O componente básico dessa região é tecido conjuntivo (rico em fibras elásticas, células pigmentares e capilares

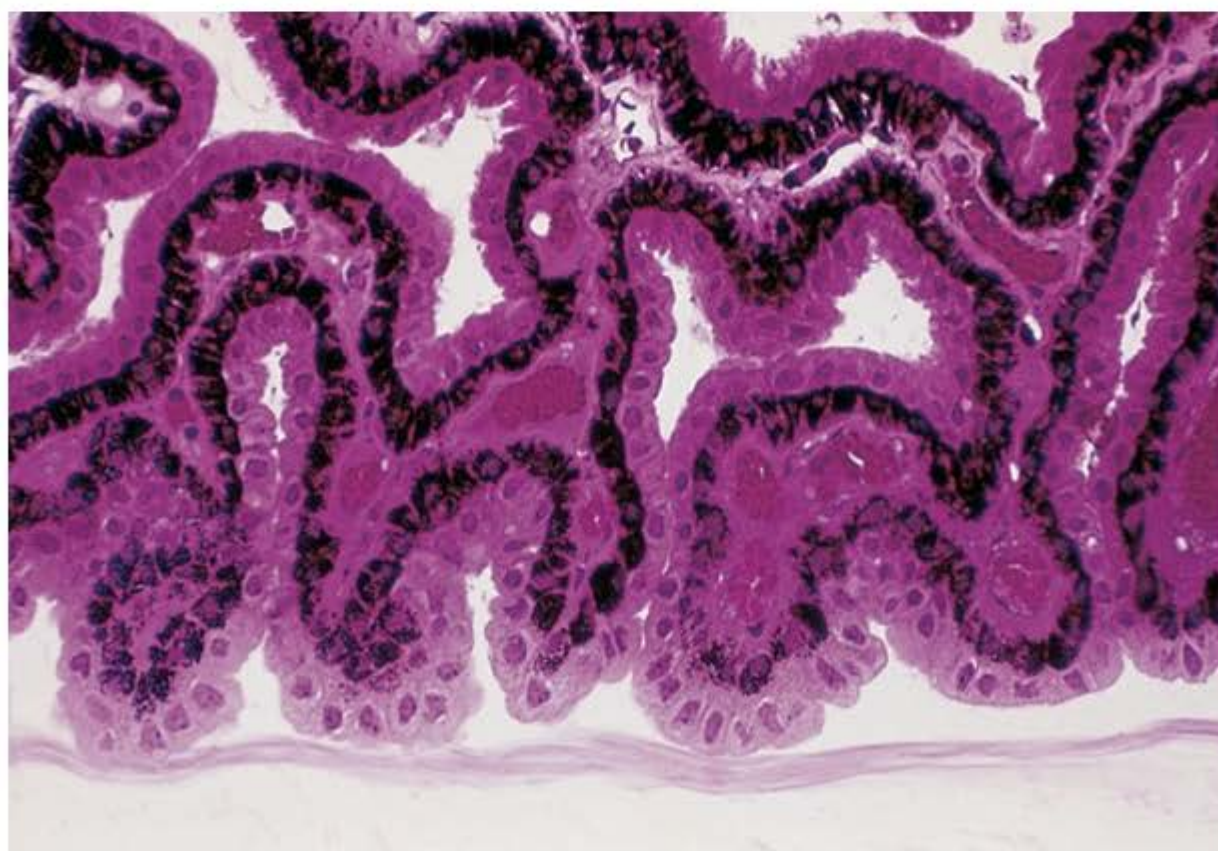



Figura 23.6 Corte dos processos ciliares, que mostra o epitélio, com a camada interna pigmentada e a externa sem pigmento. A camada epitelial bicelular se apoia em tecido conjuntivo frouxo. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

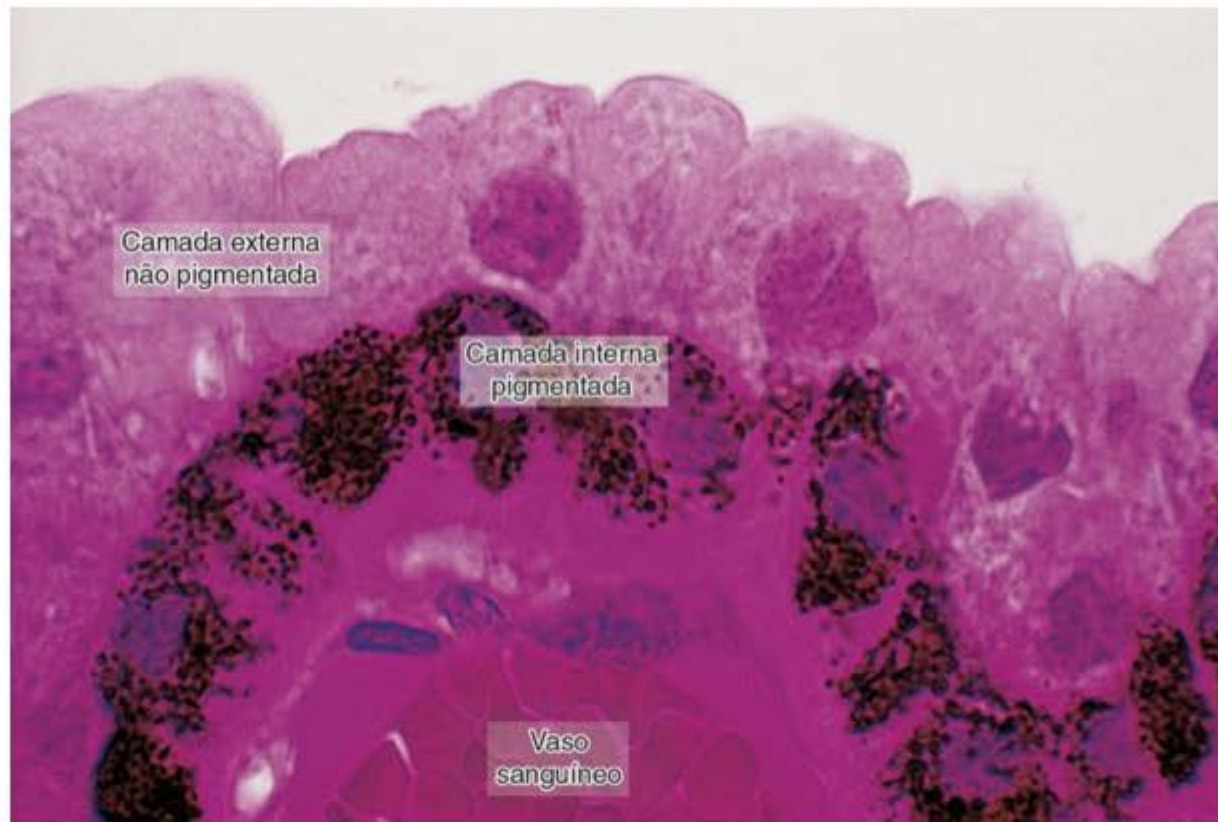



Figura 23.7 Corte de processo ciliar. Note os grânulos escuros de melanina nas células da camada interna. A camada epitelial externa não tem melanina. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

fenestrados), no interior do qual se encontra o **músculo ciliar** (Figura 23.2). Esse músculo é constituído por três feixes de fibras musculares lisas que se inserem de um lado na esclera e, do outro, em diferentes regiões do corpo ciliar. Um desses feixes tem a função de distender a coroide, enquanto o outro, quando contraído, relaxa a tensão do cristalino. Essas contrações musculares são importantes no mecanismo de acomodação visual para focalizar objetos situados em diferentes distâncias.

As duas faces do corpo ciliar – uma que está de frente para o corpo vítreo e outra que está de frente para o cristalino e para a câmara posterior – são revestidas por um prolongamento da retina. Esse prolongamento é constituído por duas camadas celulares, uma que se liga ao corpo ciliar e outra que cobre a primeira camada. A camada diretamente aderente ao corpo ciliar é formada por células colunares ricas em melanina. Corresponde à projeção anterior da camada pigmentar da retina. A segunda camada, que cobre a primeira, é derivada da camada sensorial da retina e é formada por epitélio simples colunar.

Os **processos ciliares** são extensões de uma das faces do corpo ciliar. São formados por um eixo conjuntivo recoberto por camada dupla de células epiteliais (Figuras 23.6 e 23.7). A camada externa, sem pigmento, recebe o nome de **epitélio ciliar**. A camada interna é constituída por células com melanina. A camada externa, ou epitélio ciliar, apresenta ao microscópio eletrônico uma intensa invaginação da porção basal da membrana celular. Essa disposição é característica de epitélios que transportam íons e água (ver Capítulo 4). O humor aquoso é produzido nos processos ciliares com a participação do epitélio ciliar. Esse humor flui para a câmara posterior do olho em direção ao cristalino, passa entre o cristalino e a íris e chega à câmara anterior, onde a direção do seu fluxo muda de 180°, dirigindo-se ao ângulo formado pela íris com a zona de transição esclerocorneal ou **limbo**. Nesse ângulo, o humor aquoso penetra os espaços labirínticos (espaços de Fontana) e finalmente alcança um único canal irregular chamado **ducto de Schlemm** (Figura 23.2), revestido por células endoteliais. Este, por sua vez, comunica-se com pequenas veias da esclera, para as quais o humor aquoso é drenado. O processo é contínuo e explica a renovação constante do conteúdo aquoso das câmaras do olho.

A **íris** é um prolongamento da coroide que cobre parte do cristalino. A íris tem um orifício circular central, a **pupila** (Figura 23.1). A sua superfície anterior é irregular, apresentando fendas e elevações, ao contrário da superfície posterior, que é lisa.

A face anterior da íris é revestida por epitélio pavimentoso simples, continuação do endotélio da córnea. Segue-se um tecido conjuntivo pouco vascularizado, com poucas fibras e grande quantidade de fibroblastos e células pigmentares, seguido, por sua vez, de uma camada rica em vasos sanguíneos, imersos em um tecido conjuntivo frouxo (Figura 23.8) A íris é coberta, na sua superfície posterior, pela mesma camada epitelial dupla que recobre o corpo ciliar e seus processos. Nessa região, entretanto, a camada com melanina é mais rica neste pigmento. A abundância de células com melanina em várias porções do olho tem como função principal impedir a entrada de raios luminosos, exceto os que vão formar a imagem na retina (o globo ocular

Histologia aplicada

Quando ocorre defeito no fluxo do humor aquoso, por obstrução dos canais encontrados no ângulo iridiano, aumenta a pressão intraocular; esta afecção é denominada glaucoma. A pressão intraocular aumentada pode causar lesão da retina e até perda da visão.

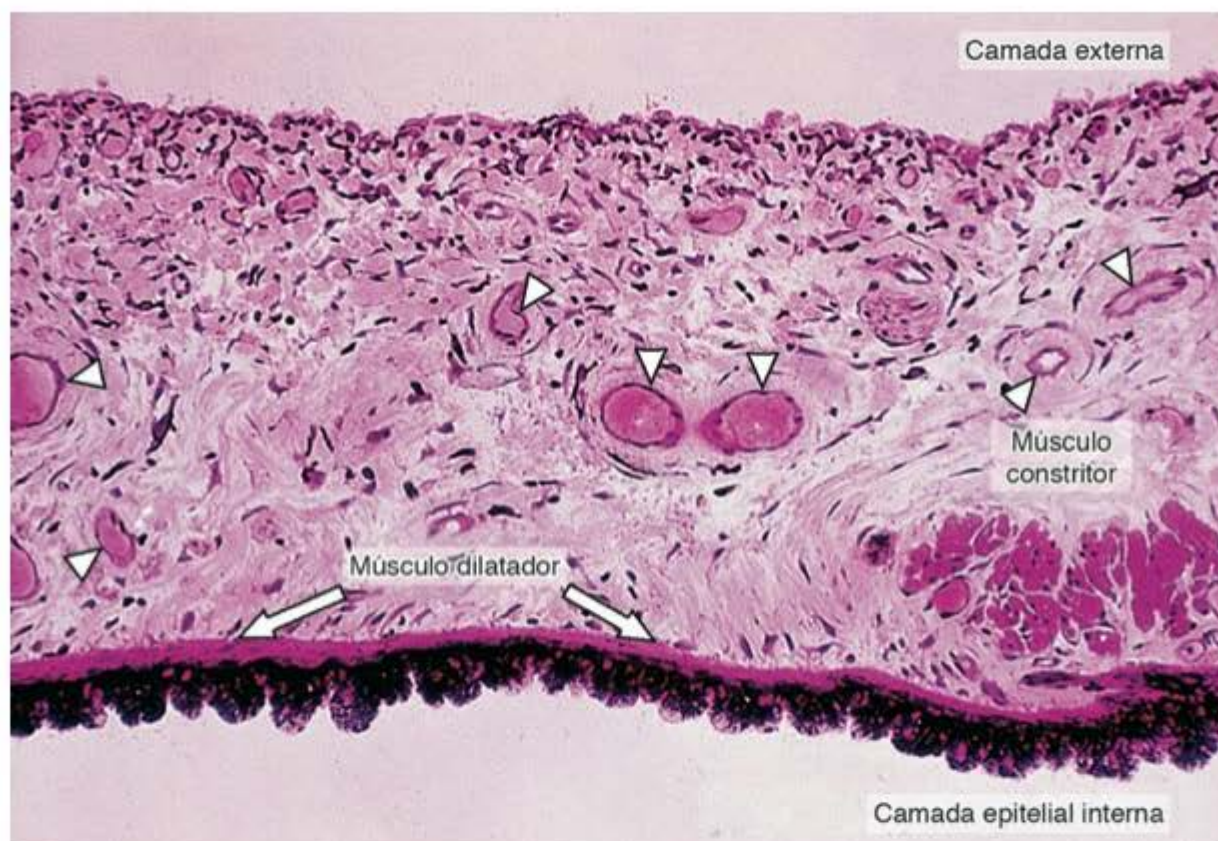



Figura 23.8 Corte da íris, estrutura que apresenta uma parte central de tecido conjuntivo muito vascularizado (*pontas de seta*). A camada epitelial interna é pigmentada, mas a camada externa, constituída por células achatadas, não apresenta pigmento. Os músculos dilatador e constritor controlam o diâmetro da pupila. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

é uma câmara escura). Os melanócitos da íris influenciam a cor dos olhos, na realidade a cor da íris. Quando a pessoa tem poucas células pigmentares na íris, a luz refletida aparece-nos como azul, devido à absorção do seu componente vermelho durante o trajeto iridiano. À medida que maiores quantidades de melanina se acumulam no trajeto, a cor da íris vai passando a cinza, a verde e a castanho. Em albinos não há melanina, e a cor rósea é devida à reflexão da luz pelos vasos sanguíneos da íris, que apresenta, na sua espessura, feixes de fibras musculares lisas que se originam do músculo ciliar e prosseguem em direção radial para as bordas da pupila. Um pouco antes de alcançar a pupila, esses feixes se bifurcam, formando um Y de haste alongada. Os ramos dessa bifurcação se entrelaçam, formando um anel muscular com fibras circulares, ao qual se deu o nome de **esfíncter da pupila**. As hastes alongadas do Y formam o **músculo dilatador da pupila**, que tem uma ação oposta à do esfíncter. O esfíncter tem inervação parassimpática, e o dilatador da pupila é inervado pelo simpático.

Cristalino

O cristalino tem a forma de uma lente biconvexa e apresenta grande elasticidade, que diminui progressivamente com a idade. O cristalino é constituído por três partes:

- **Fibras do cristalino**: apresentam-se sob a forma de elementos prismáticos finos e longos. São células altamente diferenciadas, derivadas das células originais do cristalino embrionário. Finalmente perdem seus núcleos e alongam-se consideravelmente, podendo alcançar as dimensões de 8 mm de comprimento por 10 μm de espessura. O citoplasma tem poucas organelas e cora-se levemente. As fibras do cristalino são unidas por desmossomos e geralmente se orientam em direção paralela à superfície do cristalino
- **Cápsula do cristalino**: apresenta-se como um revestimento acelular homogêneo, hialino e mais espesso na face anterior do cristalino (Figura 23.9). É uma formação muito elástica, constituída principalmente por colágeno tipo IV e glicoproteínas
- **Epitélio subcapsular**: é formado por uma camada única de células epiteliais cuboides, encontradas apenas na porção anterior do cristalino. É a partir desse epitélio que se originam as fibras responsáveis pelo aumento gradual do cristalino durante o processo de crescimento do globo ocular.

O cristalino é mantido em posição por um sistema de fibras orientadas radialmente, chamado **zônula ciliar**. As fibras da zônula se inserem de um lado na cápsula do cristalino e do outro no corpo ciliar (Figura 23.5). Esse sistema de fibras é importante no processo de **acomodação**, que possibilita focalizar objetos próximos e distantes, o que se faz por mudança na curvatura do cristalino, graças à ação dos músculos ciliares transmitida pela zônula ciliar ao cristalino. Assim, quando o olho está em repouso ou focalizando objetos distantes, o cristalino é mantido tracionado pela zônula ciliar. Quando, entretanto, se focaliza um objeto próximo, o músculo ciliar se contrai, promovendo um deslocamento da coroide e do corpo ciliar na direção da região anterior do olho. A tensão exercida pela zônula é relaxada, e o cristalino torna-se mais espesso, colocando o objeto em foco.

Corpo vítreo

O corpo vítreo ocupa a cavidade do olho que se situa atrás do cristalino. Tem aspecto de gel claro, transparente,

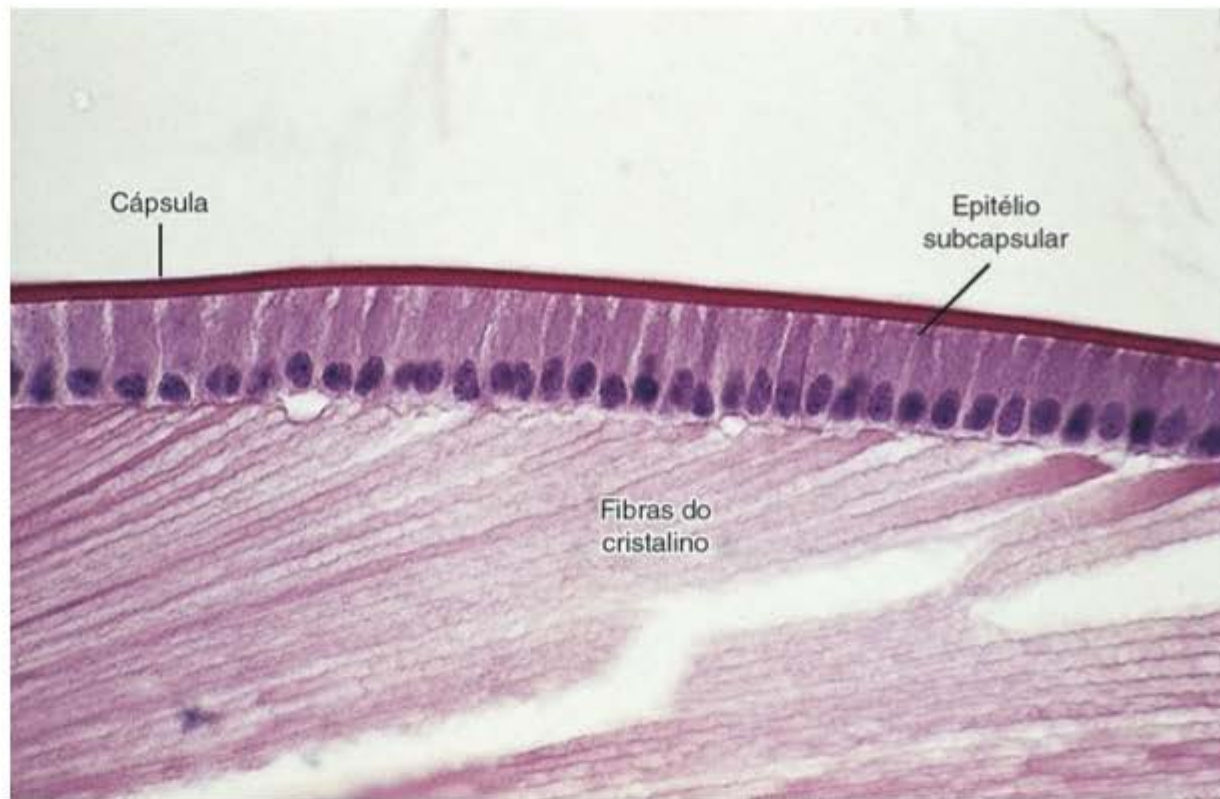



Figura 23.9 Corte da porção anterior do cristalino. O epitélio subcapsular secreta a cápsula do cristalino, que está corada em vermelho. Essa cápsula é uma membrana basal muito espessa, que contém colágeno tipo IV e laminina. Abaixo do epitélio subcapsular se notam as fibras do cristalino, que são células muito alongadas e que perderam seus núcleos e suas organelas, tornando-se estruturas delgadas, alongadas e transparentes. (Picrosirius-hematoxilina. Médio aumento.)

com raras fibrilas de colágeno. Seu componente principal é a água (cerca de 99%) e os glicosaminoglicanos altamente hidrófilos, em especial o ácido hialurônico. O corpo vítreo contém poucas células, que participam da síntese do material extracelular.

Retina

A retina origina-se de uma evaginação do diencéfalo que, à medida que evolui, aprofunda-se no centro, formando uma estrutura de paredes duplas, o **cálice óptico**. A parede mais externa dá origem a uma delgada camada constituída por epitélio cúbico simples, com células carregadas de pigmento, o **epitélio pigmentar da retina**. Os fotorreceptores e todo o restante da retina têm origem na parede interna do cálice óptico. A camada pigmentar da retina adere fortemente à coroide, mas prende-se fracamente à camada fotossensível (interna).

O epitélio pigmentar é constituído por células cúbicas com núcleo em posição basal. A região basal dessas células se prende fortemente à membrana de Bruch e apresenta invaginações da membrana plasmática e muitas mitocôndrias, o que sugere forte atividade de transporte iônico. O ápice celular apresenta dois tipos de prolongamentos: microvilos delgados e abundantes e bainhas cilíndricas que envolvem a extremidade dos fotorreceptores.

> **Histologia aplicada**
>
> Os descolamentos da retina, processos observados com certa frequência, ocorrem na região de contato do epitélio pigmentar com a camada fotossensível, em razão da precária união das camadas celulares nesse local. Esse descolamento prejudica a visão e pode tornar-se grave caso não seja tratado com urgência.

O citoplasma das células pigmentares contém abundante retículo endoplasmático liso, o que tem sido relacionado com os processos de transporte e esterificação da vitamina A usada pelos fotorreceptores. As células pigmentares sintetizam melanina, que se acumula sob a forma de grânulos, principalmente nas extensões citoplasmáticas, com a função de absorver a luz que estimulou os fotorreceptores.

Além das três funções anteriormente mencionadas, a célula pigmentar apresenta no seu ápice lisossomos secundários resultantes do processo de fagocitose e digestão dos fragmentos das extremidades dos bastonetes. A estrutura dos bastonetes e o processo de desprendimento de fragmentos de seus ápices serão estudados logo adiante.

A parte da retina situada na região posterior do globo ocular apresenta, de fora para dentro, as seguintes camadas:

- Camada das **células fotossensitivas**, os cones e os bastonetes (Figuras 23.10 e 23.11)
- Camada dos **neurônios bipolares**, que unem funcionalmente as células dos cones e dos bastonetes às células ganglionares
- Camada das **células ganglionares**, que estabelece contato na sua extremidade externa com os neurônios bipolares e continua na porção interna com as fibras nervosas que convergem, formando o nervo óptico (Figura 23.12).

Entre a camada das células dos cones e bastonetes e a dos neurônios bipolares observa-se uma região na qual ocorrem as sinapses entre essas duas células, a qual recebeu o nome de **camada sináptica externa** ou **plexiforme externa** (Figura 23.12). A **camada sináptica interna** ou **plexiforme interna** deriva dos contatos entre as células bipolares e ganglionares. Note-se que os raios luminosos atravessam as

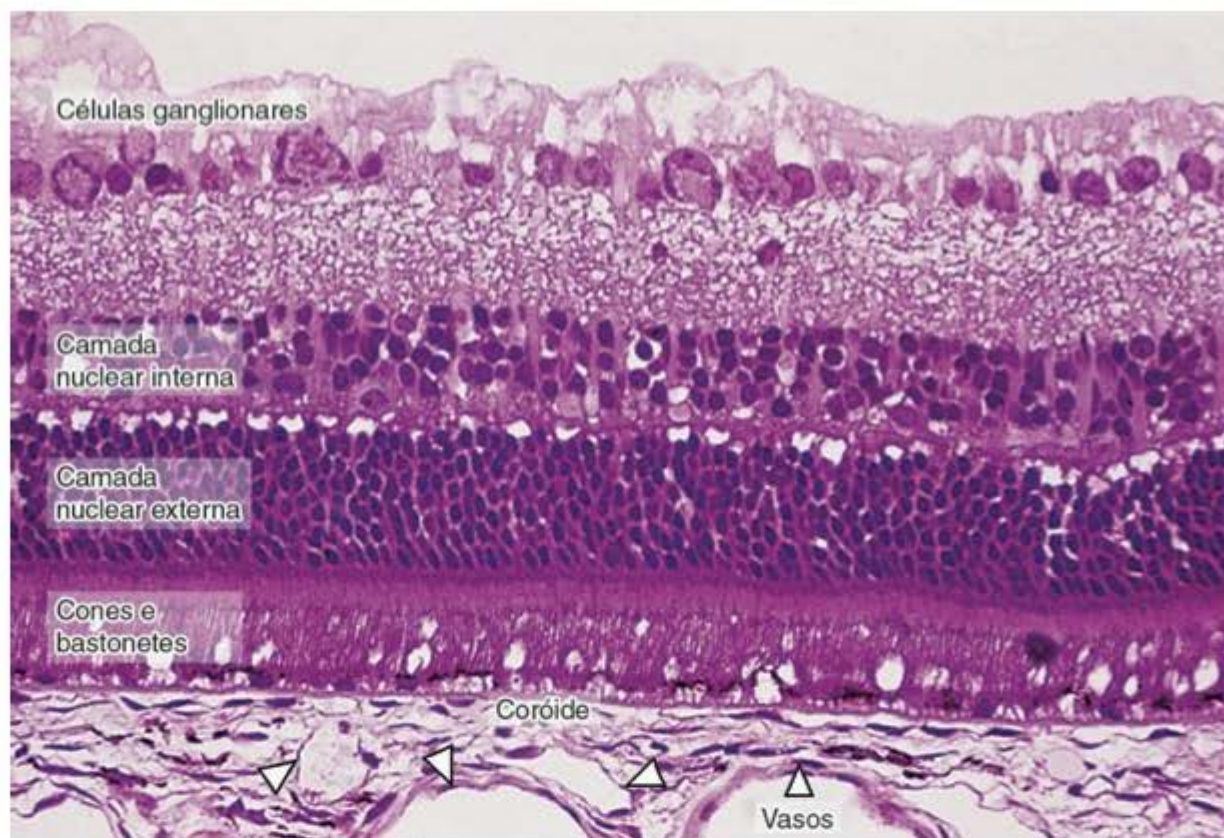



Figura 23.10 Corte da retina, que mostra alguns de seus componentes. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Pequeno aumento.)

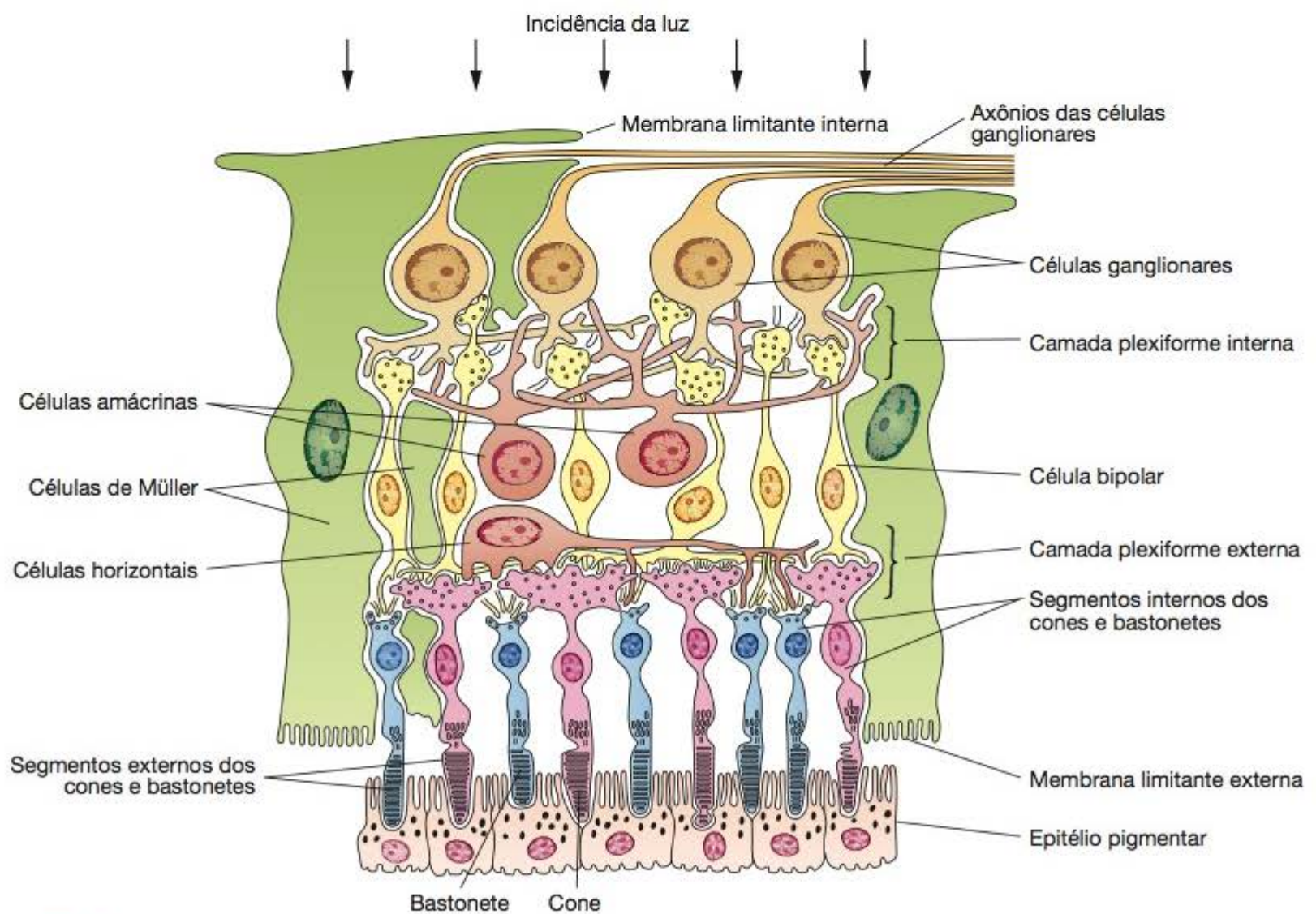



Figura 23.11 Desenho esquemático das três camadas de neurônios da retina. As *setas* representam a incidência da luz. O impulso gerado nos cones e bastonetes, pelo estímulo luminoso, transita em sentido inverso. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Boycott & Dowling: *Proc R Soc Lond (Biol)* 166:80, 1966.)

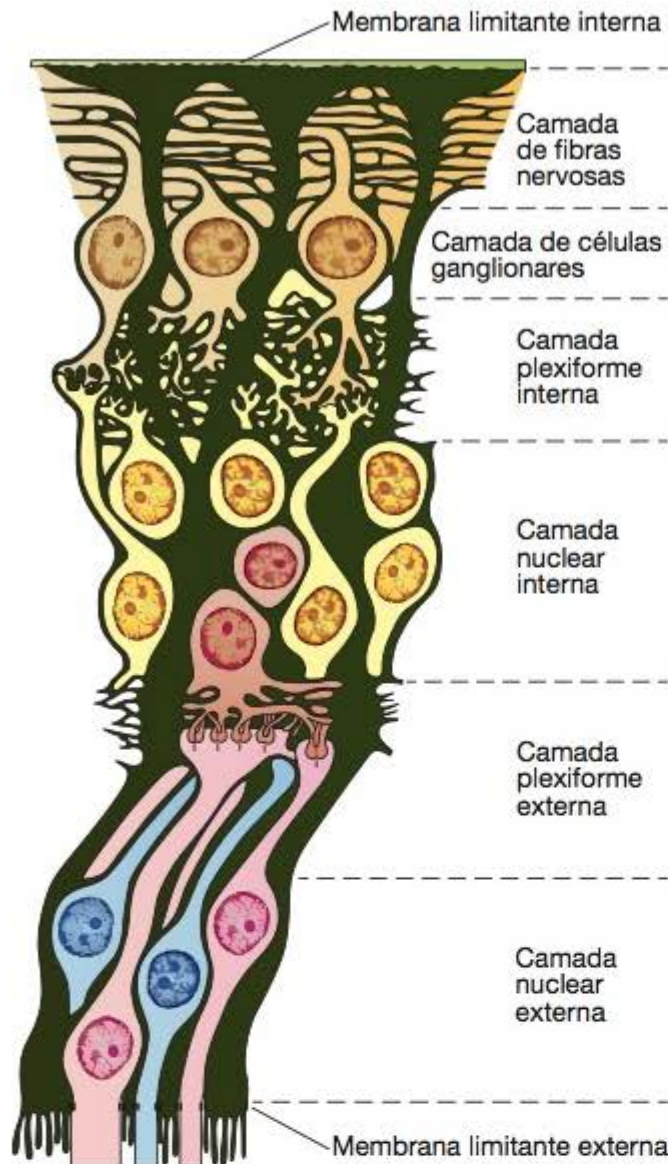



Figura 23.12 Desenho que ilustra a íntima associação entre as células de Müller e os neurônios da retina. As células de Müller, representadas em rosa, parecem ser equivalentes aos astrócitos do sistema nervoso central. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Hogan MJ *et al.*: *Histology of the Human Eye*. Saunders, 1971.)

Figura 23.13 Desenho esquemático da ultraestrutura dos cones e bastonetes. A região delimitada por um retângulo corresponde à fotomicrografia da Figura 23.14. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Chevremont M: *Notions de Cytologie et Histologie*. S.A. Desoer Editions [Liège], 1966.)

células ganglionares e as bipolares para alcançar os elementos fotossensíveis.

Os cones e bastonetes (Figura 23.13) são células com dois polos, cujo único dendrito é fotossensível, enquanto o outro polo forma sinapse com outras células bipolares (Figura 23.11).

Os prolongamentos fotossensíveis (dendritos) assumem a forma de cone ou de bastonete, daí os nomes dados a essas células. Tanto os cones como os bastonetes atravessam uma estrutura homogênea, a **membrana limitante externa**, que o microscópio eletrônico mostrou ser formada por uma série de complexos juncionais entre as células fotorreceptoras e as células de Müller. Os núcleos das células dos cones geralmente se dispõem em uma só altura e perto da membrana limitante, o que não ocorre com os núcleos das células dos bastonetes. As porções receptoras dessas células, isto é, os cones e os bastonetes, apresentam uma estrutura complexa.

Os **bastonetes** são células finas, alongadas e formadas por duas porções distintas (Figura 23.13). O segmento externo é constituído por microvesículas achatadas, que formam discos empilhados como se fossem moedas. Esse segmento externo, também chamado **segmento interno**, está separado do restante da célula por uma constrição. Logo abaixo desta há um corpúsculo basal, do qual se origina um cílio que se situa no segmento externo. O segmento interno é rico em glicogênio e há muitas mitocôndrias localizadas perto da constrição (Figura 23.14).

Graças ao emprego de métodos radioautográficos, demonstrou-se que as proteínas dos bastonetes são sintetizadas no segmento interno e migram para o segmento externo, no qual participam da constituição da membrana dos discos.

Os discos migram, gradualmente, para a extremidade dos bastonetes, onde se despregam, sendo fagocitados e digeridos pelas células do epitélio pigmentar (Figuras 23.15 e 23.16). Nos cones, a formação de novos discos se restringe ao período de crescimento.

Admite-se que uma retina humana tenha aproximadamente 120 milhões de bastonetes. Os bastonetes, que são extremamente sensíveis à luz, são os principais receptores para baixos níveis de luz.

Os **cones** são também células alongadas que contêm segmentos interno e externo, corpo basal com cílio e acúmulo de mitocôndrias (Figura 23.13). No segmento externo também são observados discos empilhados, mas estes se originam de invaginações da membrana celular (Figura 23.13). Existem aproximadamente 6 milhões de cones em uma retina humana. São elementos de percepção da luz em

Figura 23.14 Micrografia eletrônica de corte da retina. A parte superior da micrografia mostra os segmentos internos. A região fotossensível consiste em discos membranosos paralelos. As mitocôndrias se acumulam no segmento interno. Na parte média da figura se observa um corpúsculo basal dando origem a um cílio, que se modifica no segmento externo.

intensidade normal e possibilitam grande acuidade visual. Os bastonetes são mais sensíveis à luz, porém só possibilitam uma visão menos precisa.

A camada dos **neurônios bipolares** é constituída por células de morfologia variável. De um modo geral, dividem-se em dois grupos:

- **Células bipolares difusas**, que estabelecem sinapse com dois ou mais fotorreceptores, alcançando até seis
- **Células bipolares monossinápticas**, que estabelecem contato apenas com o axônio de uma célula cone. Essa célula bipolar estabelece contato, pela sua outra extremidade, apenas com uma célula ganglionar. Dessa maneira, alguns cones enviam seus impulsos por um trajeto simplificado.

A camada das **células ganglionares**, além de estabelecer contato com as células bipolares, envia seus axônios, que não se ramificam, em direção a uma determinada região da retina, onde eles se agrupam e formam o nervo óptico. Nessa região não existem receptores, daí o seu nome de **ponto cego da retina** (Figura 23.2) ou **papila do nervo óptico**. As células ganglionares são típicas células nervosas, com núcleo grande e claro e citoplasma rico em RNA. Também as células ganglionares têm um tipo difuso, que estabelece contato com várias células bipolares, e um tipo monossináptico. Além desses, nas camadas da retina encontram-se outros tipos de células. Os principais são:

- **Células horizontais**, cujos prolongamentos colocados horizontalmente estabelecem contato entre vários fotorreceptores (Figura 23.20)
- **Células amácrinas**, que estabelecem contato com as ganglionares
- **Células de sustentação** do tipo dos astrócitos e micróglia, além de um tipo celular muito ramificado e grande, chamado **célula de Müller** (Figura 23.20). As células de Müller têm funções equivalentes às da neuróglia, servindo para sustentar, nutrir e isolar os neurônios da retina.

A camada mais interna da retina e que a separa do corpo vítreo é a **membrana limitante interna** (Figura 23.12), constituída principalmente por expansões das células de Müller. A limitante interna tem 0,5 μm de espessura.

Histofisiologia

Após atravessar várias camadas da retina os raios luminosos alcançam os cones e bastonetes, iniciando o processo visual. Este processo é extraordinariamente sensível, porque um fóton é suficiente para desencadear a produção de potenciais elétricos em um bastonete. Admite-se que a luz aja promovendo a descoloração dos pigmentos visuais. Esse processo fotoquímico causa potenciais de membrana que são transmitidos pelo nervo óptico até o cérebro, onde tem lugar a percepção visual.

O pigmento visual inicialmente descorado é restaurado, e o processo pode iniciar-se novamente. Os pigmentos visuais se localizam nas vesículas achatadas dos cones e bastonetes e são constituídos pelo **retineno**, um aldeído da vitamina A ligado a proteínas específicas. Em humanos, os cones contêm três pigmentos diferentes, base química para a teoria tricolor da visão em cores. Acúmulos de mitocôndrias, perto da porção fotossensitiva dos cones e bastonetes, indicam que o processo consome muita energia. A retina apresenta escassos capilares, encontrados principalmente na região das camadas de células ganglionares e bipolares. Na camada das células fotossensíveis a vascularização é praticamente inexistente. Admite-se que essa vascularização deficiente explique o predomínio do metabolismo glicolítico na retina. A observação clínica de que a retina é lesionada quando se descola indica que a maior parte de seus nutrientes provém da camada coriocapilar, difundindo-se até a camada das células fotossensíveis.

A **fóvea** é uma pequena região situada no eixo óptico da retina, onde a visão tem maior nitidez. A fóvea se apresenta como uma depressão rasa, sendo a espessura da retina, na sua porção central, consideravelmente diminuída devido a um afastamento das células bipolares e ganglionares para a periferia, ficando o centro da fóvea constituído apenas por cones (Figura 23.2). Na fóvea, portanto, a luz atinge as células fotorreceptoras diretamente, sem ter de passar pelas outras camadas da retina, o que contribui para a nitidez da imagem lá formada. A luz não absorvida pelos cones e bastonetes é absorvida pelo pigmento do epitélio e pela coroide.

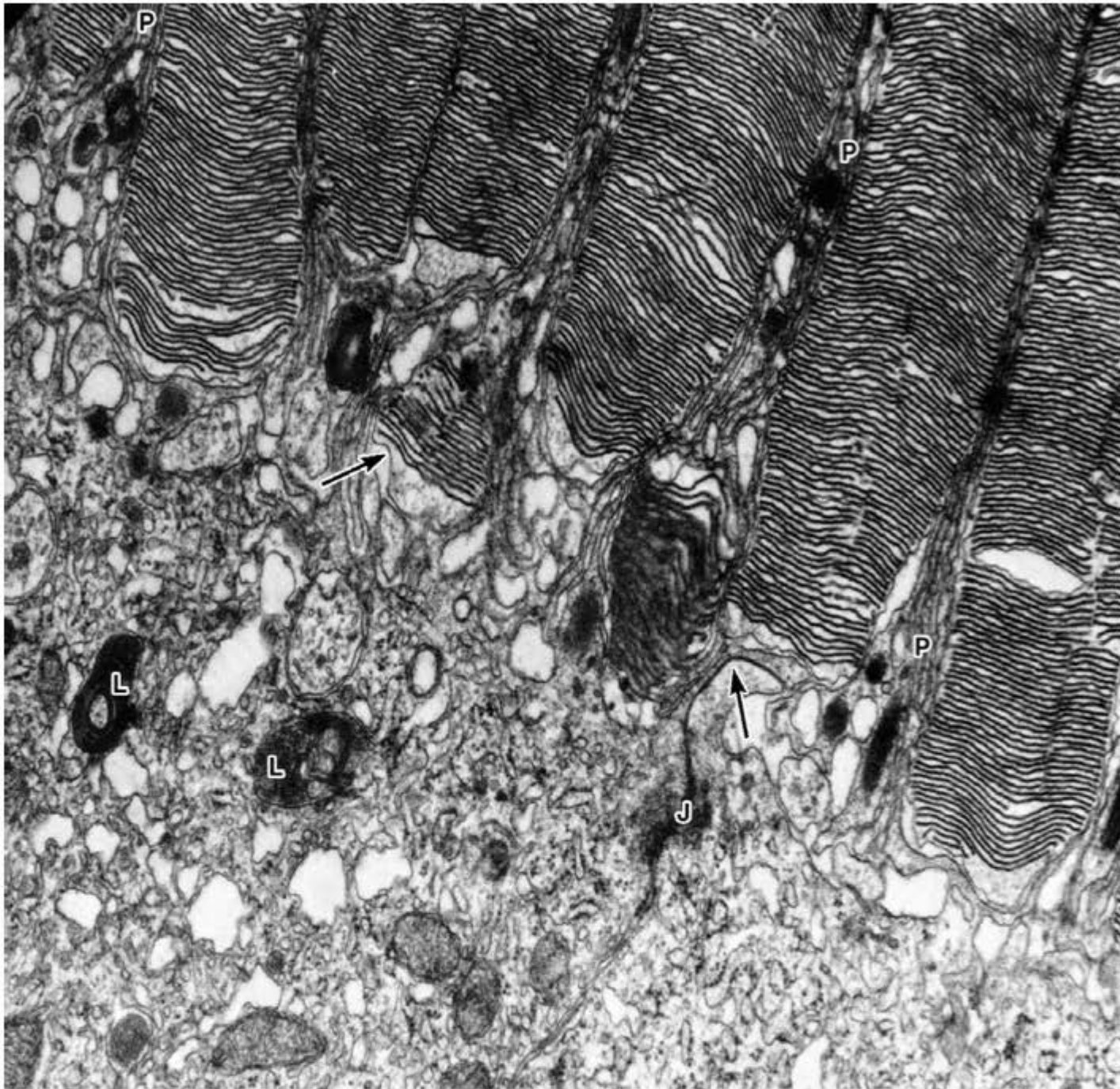



Figura 23.15 Micrografia eletrônica da interface das camadas fotossensitiva e pigmentar da retina. Na parte inferior da figura se observam duas células pigmentares unidas por junções (J) entre suas membranas laterais. Acima das células pigmentares se notam as extremidades de diversos segmentos externos de bastonetes, que se interdigitam com prolongamentos apicais das células epiteliais pigmentadas (P). Os vacúolos membranosos (*setas*) se destacaram das extremidades dos bastonetes. L, lisossomos.

A estrutura da retina é variável de acordo com a zona estudada. Já foram referidos os pormenores da fóvea e do ponto cego. A fóvea só tem cones e bastonetes (na parte central, apenas cones) e o ponto cego não tem receptores. Além disso, observam-se outras variações histológicas de significado fisiológico evidente, como, por exemplo, a densidade das células ganglionares. Na região periférica da retina, essas células são escassas, alcançando apenas algumas centenas por milímetro quadrado. Já a região que envolve a fóvea chega a ter centenas de milhares de células ganglionares por milímetro quadrado. É por isso que a visão na periferia da retina (visão periférica) é pouco nítida, contrastando com o que se observa na fóvea ou nos seus arredores.

Embora uma retina contenha cerca de 126 milhões de receptores, o nervo óptico não tem mais do que 1 milhão de fibras. A informação recebida pelos receptores é selecionada e agrupada, durante o seu trajeto, pelas células da própria retina. Essas células codificam e integram a informação fornecida pelos fotorreceptores, enviando-as ao córtex cerebral. A retina é, portanto, uma estrutura **receptora-integradora.**

Estruturas acessórias do olho

Conjuntiva

Denomina-se conjuntiva a membrana mucosa que reveste a parte anterior da esclerótica e a superfície interna das pálpebras. O epitélio da conjuntiva é estratificado prismático e sua lâmina própria é de tecido conjuntivo frouxo.

Pálpebras

São dobras flexíveis de tecidos, que protegem o globo ocular. As pálpebras são constituídas, de fora para dentro, pelas seguintes estruturas (Figura 23.17):

- Pele com epitélio estratificado pavimentoso queratinizado e derme de conjuntivo frouxo
- Feixes de músculos estriados que formam o músculo orbicular do olho

Os fragmentos dos fotorreceptores são fagocitados pelas células epiteliais pigmentadas e digeridos pelas enzimas dos lisossomos.

Síntese de melanina pelo retículo endoplasmático rugoso, aparelho de Golgi e melanossomos. A melanina absorve a luz, após esta ter atuado sobre os receptores.

Transporte de vitamina A e sua esterificação no retículo endoplasmático liso.

Tranporte de íons pelas invaginações da membrana, graças à energia fornecida pelas mitocôndrias.

Figura 23.16 Célula pigmentar da retina. Observe que a sua porção apical apresenta processos que envolvem a porção externa das células fotossensitivas. A célula epitelial pigmentar tem abundante retículo endoplasmático liso e apresenta invaginações da membrana na região basal.

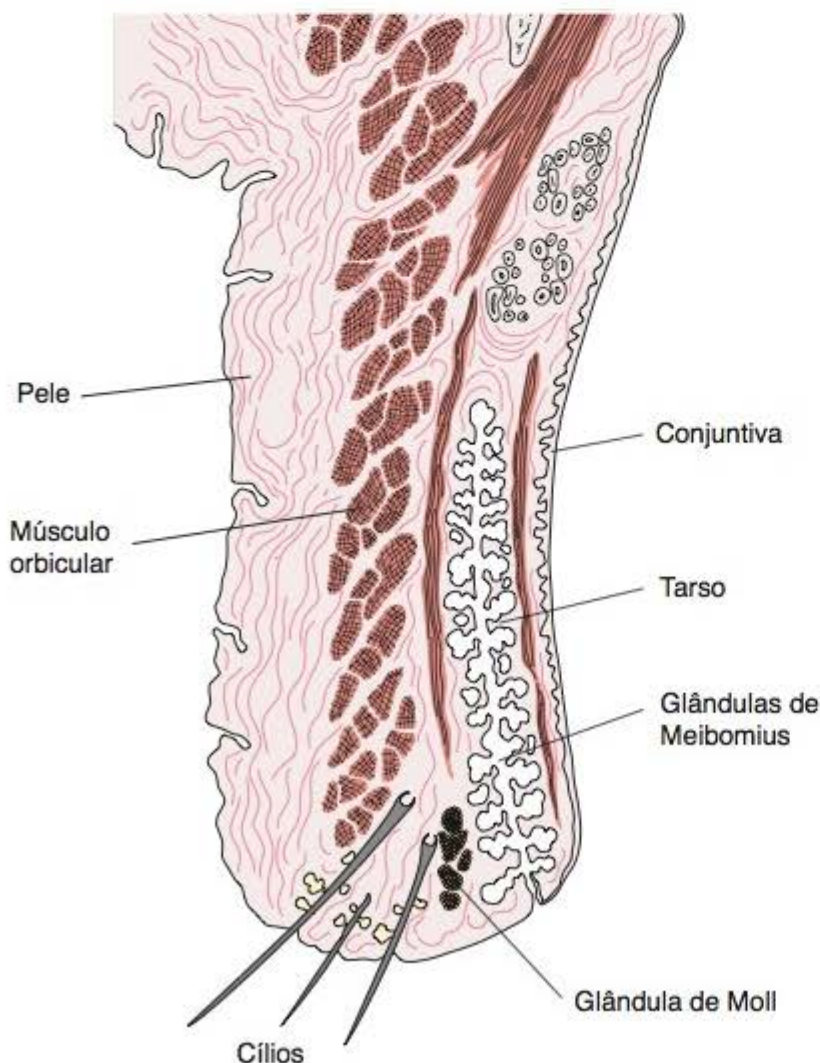



Figura 23.17 Ilustração da estrutura da pálpebra.

- Uma camada de tecido conjuntivo que apresenta um espessamento de tecido conjuntivo denso na extremidade das pálpebras – a **placa palpebral** ou **tarso** – em cujo interior se encontram **glândulas sebáceas** alongadas e dispostas verticalmente, as chamadas **glândulas de Meibomius** ou **tarsais** (Figura 23.17)
- Camada mucosa, constituída pela conjuntiva anteriormente descrita (epitélio prismático estratificado e tecido conjuntivo frouxo).

Glândulas lacrimais

Localizadas na borda superoexterna da órbita, são glândulas serosas do tipo tubuloalveolar composto (Figura 23.18). Desembocam por meio de 8 a 10 canais no fundo de saco superior, formado pela confluência da conjuntiva que reveste o olho com a que cobre posteriormente a pálpebra.

As glândulas lacrimais (Figura 23.19) são constituídas por células serosas que contêm no seu ápice grânulos de secreção que se coram fracamente. A sua porção secretora é envolvida por células mioepiteliais. Essas glândulas produzem uma secreção salina, com a mesma concentração de cloreto de sódio que a do sangue. É um fluido pobre em proteínas e contém uma única enzima, a **lisozima**, que digere a cápsula de certas bactérias.

A secreção lacrimal, continuamente produzida por essas glândulas, dirige-se para as carúnculas lacrimais, que são elevações situadas no canto interno dos olhos. Nessa região, penetra em um sistema de ductos lacrimais, revestidos por

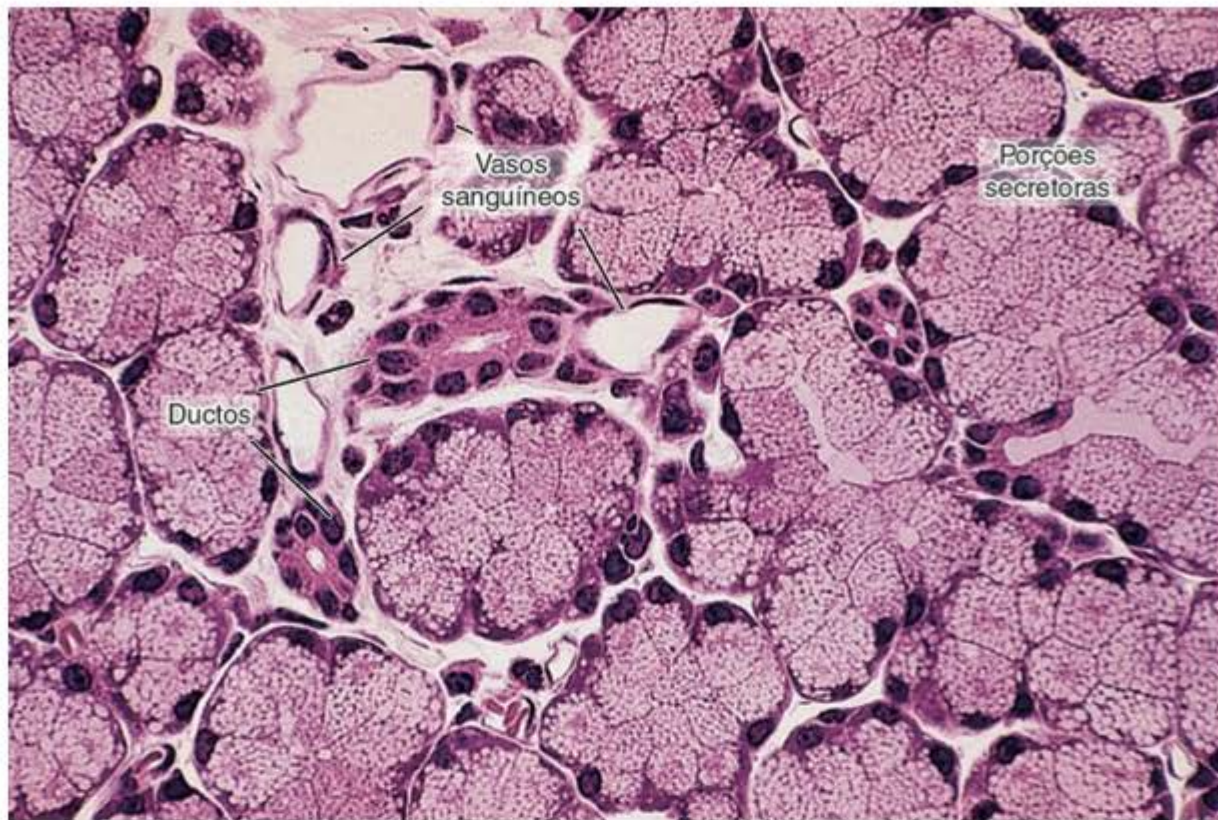



Figura 23.18 Fotomicrografia de um corte de glândula lacrimal. Observe as porções secretoras tubuloalveolares, os ductos excretores e vasos sanguíneos. (H&E. Médio aumento.)

epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, que desembocam no meato nasal inferior.

▸ Sistema audiorreceptor

▪ Aparelho auditivo ou órgão vestibulococlear

As funções do órgão vestibulococlear se relacionam com o equilíbrio do corpo e com a audição (Figura 23.20). Consiste em três partes:

- Ouvido externo, que recebe as ondas sonoras
- Ouvido médio, no qual essas ondas são transformadas em vibrações mecânicas e transmitidas ao
- Ouvido interno, em que as vibrações estimulam os receptores e sofrem transdução para impulsos nervosos que vão alcançar o sistema nervoso central, via nervo acústico.

O ouvido interno também tem as estruturas vestibulares, que são especializadas para o sentido do equilíbrio.

Ouvido externo

Compreende o **pavilhão da orelha**, o **meato acústico externo** e a **membrana do tímpano**.

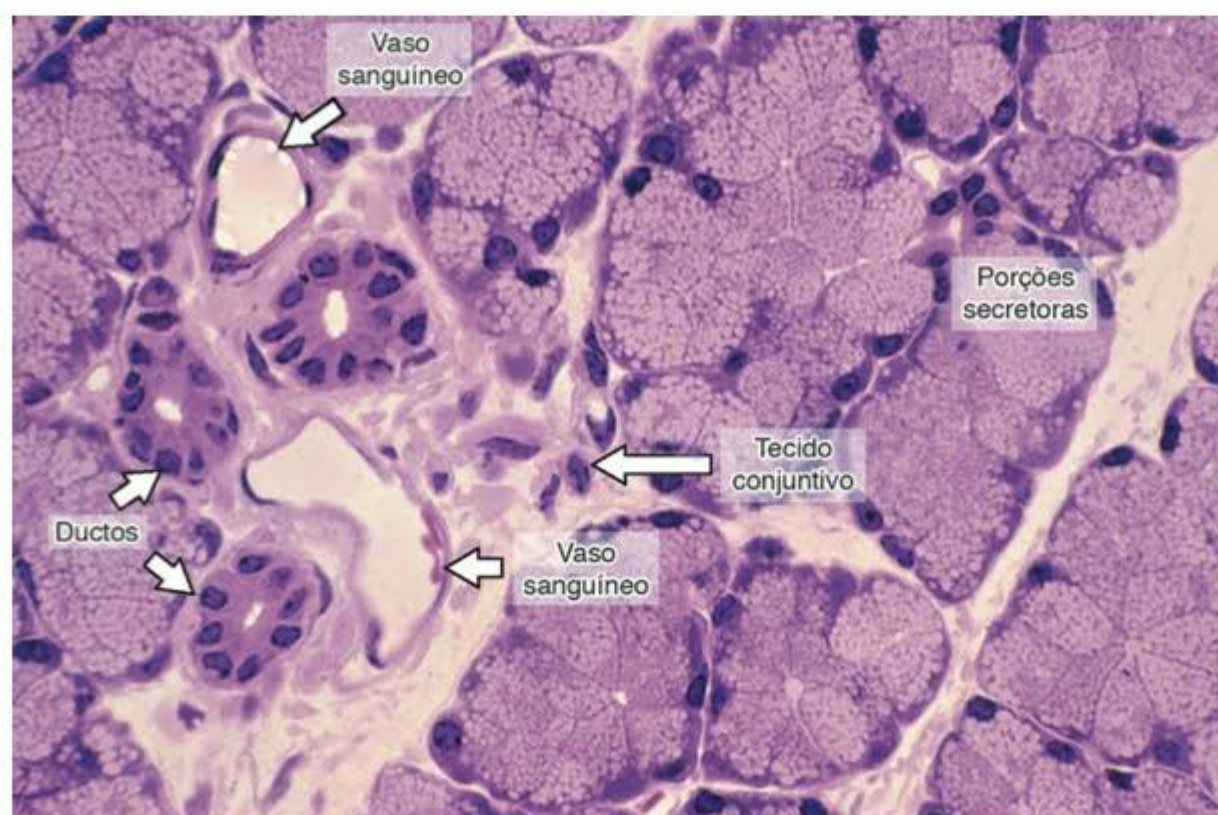



Figura 23.19 Corte de uma glândula lacrimal, que mostra cortes de ductos excretores, de vasos sanguíneos e muitas unidades secretoras. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

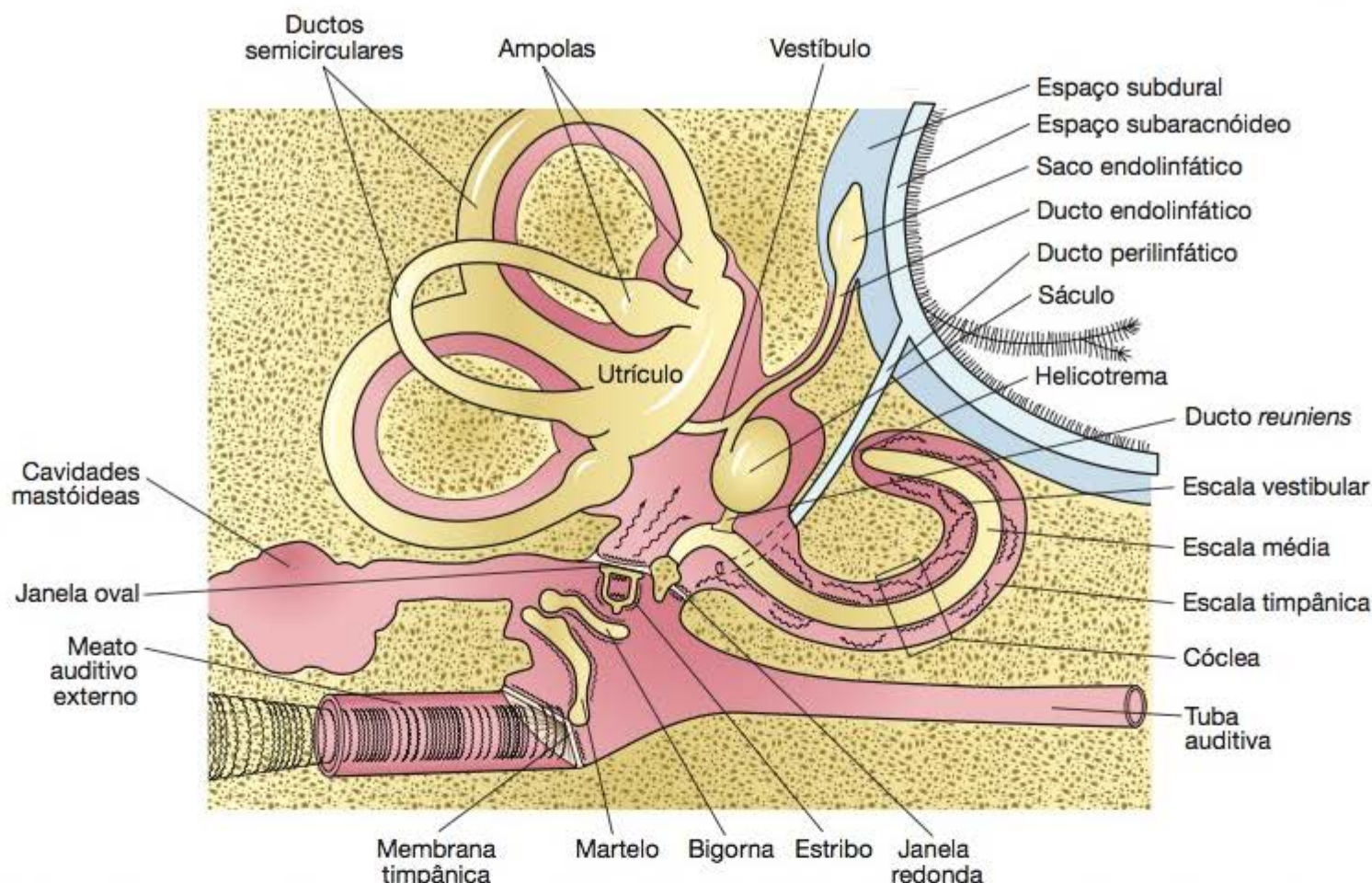



Figura 23.20 Desenho esquemático que ilustra a disposição do órgão vestibulococlear e o trajeto das vibrações sonoras pelas orelhas externa, média e interna. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Best CH, Taylor NB: *The Physiological Basis of Medical Practice*, 8th ed. Williams & Wilkins, 1966.)

O **pavilhão da orelha** ajuda a captação do som, tem forma irregular e é constituído essencialmente por uma placa de cartilagem elástica coberta por uma fina camada de pele dos dois lados. A pele contém glândulas sebáceas e poucas glândulas sudoríparas.

O **meato acústico externo** abrange do pavilhão até a membrana do tímpano. Apresenta-se como um canal achatado, de paredes rígidas, que o mantém constantemente aberto. O terço externo desse canal apresenta cartilagem elástica, continuação da cartilagem do pavilhão da orelha. O arcabouço dos dois terços internos é constituído pelo osso temporal. O meato acústico é revestido internamente por pele rica em pelos e **glândulas sebáceas** e **ceruminosas**. As glândulas ceruminosas são glândulas sudoríparas modificadas (tubulosas enoveladas). Ao produto de secreção dos dois tipos glandulares do meato dá-se o nome de **cerume**, que é uma substância pastosa marrom. Tanto o cerume como os pelos do meato têm função protetora, dificultando a penetração de objetos estranhos.

No fundo do meato encontra-se a **membrana do tímpano**, de forma oval. Essa membrana é recoberta externamente por uma delgada camada de pele e internamente por epitélio cúbico simples. Entre as duas camadas epiteliais se encontram duas camadas de fibras colágenas e fibroblastos. Na camada externa essas fibras se encontram orientadas radialmente, ao passo que na camada interna são circulares. Além do colágeno, observa-se uma delgada rede de fibras elásticas. No quadrante anterossuperior da membrana timpânica não existem fibras. Essa região fica, portanto, flácida, recebendo o nome de **membrana de Shrapnell**. A membrana timpânica é a estrutura que transmite as ondas sonoras para os ossículos do ouvido médio (Figura 23.20).

Ouvido médio

Localiza-se na espessura do osso temporal, como uma cavidade que separa a membrana timpânica da superfície óssea do ouvido interno. Em sua porção anterior se comunica com a faringe pela **tuba auditiva** ou de Eustáquio. Por sua porção posterior se comunica com as cavidades cheias de ar do processo mastoide do osso temporal. O ouvido médio é revestido por epitélio simples pavimentoso cuja lâmina própria se apresenta aderida ao periósteo. Perto do orifício da tuba auditiva, o epitélio torna-se prismático ciliado e, à medida que se aproxima da faringe, observa-se a sua transição gradual para epitélio pseudoestratificado ciliado. A tuba auditiva encontra-se geralmente fechada, mas se abre durante o ato de deglutição, permitindo, assim, equilibrar a pressão externa com a do ouvido médio.

Na parede medial notam-se duas regiões sem osso, recobertas apenas por uma membrana conjuntivoepitelial, as **janelas oval** e **redonda** (Figura 23.20).

Unindo a janela oval à membrana do tímpano existe uma cadeia de três ossículos articulados, formada por **martelo**, **bigorna** e **estribo**, que transmitem as vibrações mecânicas geradas na membrana timpânica até o ouvido interno. O martelo insere-se na membrana timpânica e o estribo na janela oval, ficando a bigorna entre esses dois ossículos (Figura 23.20). Tais ossos são também revestidos por um epitélio pavimentoso simples.

No ouvido médio há dois pequenos músculos estriados esqueléticos, o **tensor do tímpano** e o **tensor do estribo**, que se inserem no martelo e no estribo, respectivamente. Esses músculos participam da regulação da condução do estímulo sonoro.

Ouvido interno

Também chamado **labirinto**, é uma estrutura complexa formada por sacos membranosos cheios de líquido, que se encontram alojados dentro de cavidades na porção pétrea do osso temporal.

O conjunto de cavidades e canais limitados por tecido ósseo chama-se **labirinto ósseo**. Dentro desse labirinto ósseo encontram-se estruturas membranosas que ocupam parcialmente as cavidades ósseas, seguindo geralmente – mas não sempre – a sua forma (Figura 23.20). É o **labirinto membranoso**, que, apesar de em certas regiões se ligar à parede óssea, na maioria de sua extensão apresenta-se separado do osso. Existe, pois, um espaço entre o labirinto membranoso e o ósseo (Figura 23.20). Esse espaço é uma continuação do espaço subaracnóideo das meninges e se apresenta cheio de um fluido, a **perilinfa**, de composição semelhante à do líquido cefalorraquidiano. Além da perilinfa, existem delgadas traves de tecido conjuntivo contendo vasos, os quais unem o periósteo que reveste o labirinto ósseo às estruturas membranosas. O interior das estruturas membranosas é cheio de um líquido, a **endolinfa**, de composição e origem diferentes da perilinfa. O labirinto membranoso é formado principalmente por epitélio de revestimento pavimentoso, circundado por uma delgada camada de tecido conjuntivo. Se bem colocado profundamente, o epitélio do labirinto membranoso tem origem ectodérmica, pois deriva de uma invaginação ectodérmica da parede lateral do esboço cefálico do embrião. Esta invaginação transforma-se gradualmente em uma vesícula, a **vesícula ótica**, que perde contato com o ectoderma, alongando-se no esboço do futuro osso temporal. A vesícula única inicial prolifera e cresce irregularmente, originando os vários compartimentos do labirinto membranoso no adulto. O epitélio das suas paredes, em certas regiões, estabelece contato com os nervos vestibular e coclear, espessando-se e diferenciando-se em órgãos especiais, os receptores, que são as **máculas**, **cristas** e o **órgão espiral de Corti**.

O labirinto ósseo é constituído por uma cavidade central de forma irregular: o **vestíbulo**, onde desembocam, de um lado, os **canais semicirculares** e, de outro, a **cóclea**. A disposição do labirinto membranoso dentro do labirinto ósseo está ilustrada na Figura 23.20. Observe que o vestíbulo contém duas estruturas distintas, o **sáculo** e o **utrículo**. No utrículo desembocam os canais semicirculares. Cada um desses canais apresenta uma dilatação em uma das suas extremidades, as **ampolas**. O sáculo apresenta-se também dentro do vestíbulo e está unido ao utrículo e à cóclea por estreitos canais. Os ductos que ligam o utrículo ao sáculo reúnem-se com a forma de um Y – o ducto endolinfático (Figura 23.20).

Sáculo e utrículo

O sáculo e o utrículo são constituídos por epitélio simples pavimentoso, recoberto por delgada camada de tecido conjuntivo, do qual partem finas trabéculas para o periósteo que reveste o vestíbulo. O interior do sáculo e do utrículo é cheio de endolinfa e apresenta pequenas regiões (2 a 3 mm) de epitélio espessado e diferenciado em neuroepitélio, as chamadas **máculas**, onde terminam ramos do nervo vestibular. Ambas as máculas (do sáculo e do utrículo) apresentam-se dispostas perpendicularmente uma à outra e têm a mesma estrutura que será descrita a seguir e está ilustrada na Figura 23.21. As máculas são formadas basicamente pelas **células de sustentação** e as **receptoras** ou **sensoriais**.

As células receptoras apresentam dois tipos celulares, ambos contendo na superfície longos prolongamentos do tipo dos estereocílios, além de um cílio típico com seu corpúsculo basal. Essas células são conhecidas como "células com pelos". Um dos tipos de célula sensorial tem forma de cálice e apresenta-se envolto por uma rede de terminações nervosas aferentes. O outro tipo é cilíndrico e mostra terminações nervosas aferentes e eferentes. Entre as células receptoras encontram-se as **células de sustentação** (Figura 23.21), cilíndricas, com seus núcleos na região basal e microvilos na superfície apical. Cobrindo esse neuroepitélio encontra-se uma camada gelatinosa, de natureza glicoproteica, provavelmente secretada pelas células de sustentação e na qual estão embebidos os prolongamentos celulares. Na superfície dessa gelatina observam-se concreções de carbonato de cálcio, os **otólitos** ou **estatocônios** (Figura 23.22).

Ductos semicirculares

Apresentam paredes de constituição semelhante à do utrículo, isto é, epitélio pavimentoso simples e tecido conjuntivo. As áreas receptoras, entretanto, encontram-se nas ampolas e são constituídas por formações alongadas de neuroepitélio, chamadas **cristas ampulares**. Essas cristas apresentam estrutura parecida com a das máculas, só que na camada glicoproteica não existem estatocônios e ela se apresenta consideravelmente mais espessa, formando mesmo uma espécie de capuz cônico, a **cúpula**. A cúpula alcança a parede oposta da crista, obliterando a dilatação dos ductos semicirculares (Figura 23.23).

Saco e ducto endolinfáticos

As paredes do ducto endolinfático são inicialmente revestidas por epitélio pavimentoso simples, que se transforma gradualmente, à medida que se aproxima do saco endolin-

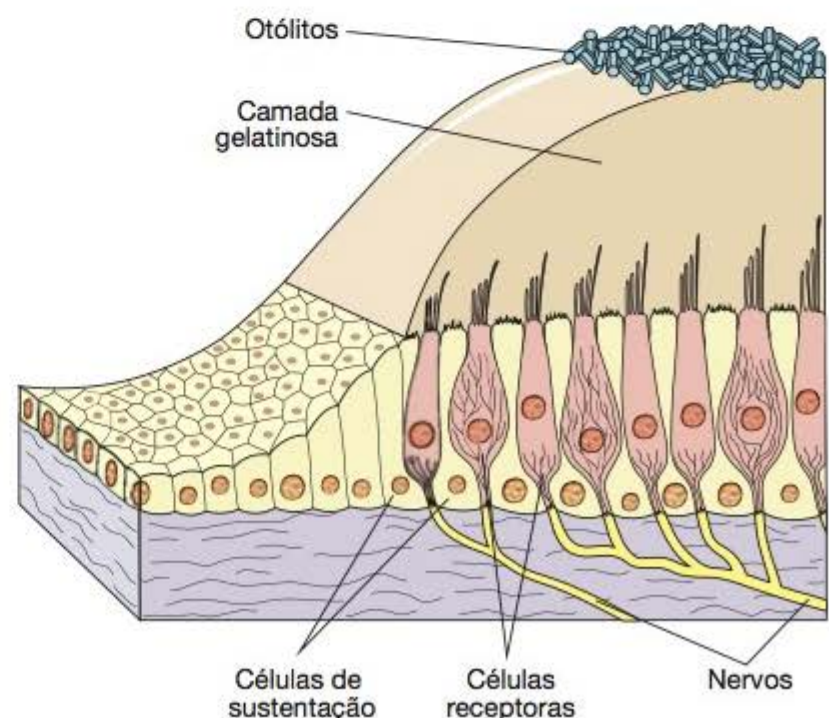



Figura 23.21 Desenho esquemático que ilustra a estrutura histológica das máculas.

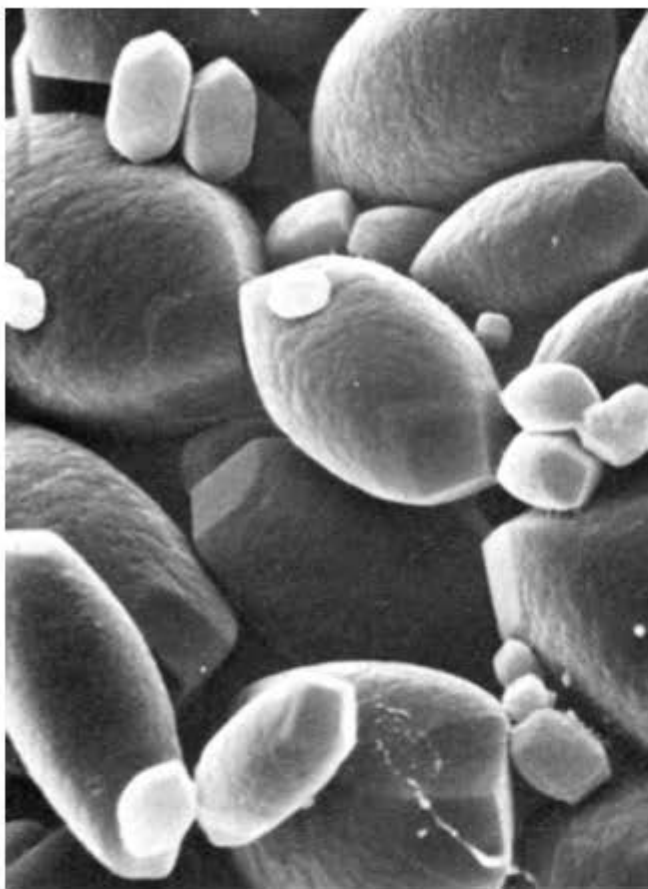



Figura 23.22 A micrografia eletrônica de varredura da superfície da mácula mostra os otólitos. (5.000×. Cortesia de DJ Lima.)

fático, em um epitélio cilíndrico, alto, o qual é formado por dois tipos celulares, um dos quais apresenta microvilos na sua superfície, grande quantidade de vesículas de pinocitose e vacúolos. Acredita-se que essas células sejam responsáveis pela reabsorção da endolinfa e digestão de material estranho e de restos celulares.

Cóclea ou caracol

Esta estrutura é altamente especializada como órgão receptor de sons. Tem a forma de um canal de paredes ósseas enrolado em forma de caracol, com aproximadamente 35 mm de extensão. Dentro, e ocupando apenas parte do canal ósseo, observa-se a porção membranosa, que adquire forma triangular quando vista em corte transversal. Uma das faces desse triângulo apoia-se sobre o tecido ósseo. A cóclea enrola-se em torno de um cone de tecido ósseo esponjoso chamado **modíolo**, o qual contém no seu interior um gânglio nervoso, o **gânglio espiral** (Figura 23.24). Do modíolo parte lateralmente uma saliência óssea em espiral, que lembra a rosca de um parafuso: é a **lâmina espiral óssea**. O estudo da secção transversal de uma cóclea mostra que a sua porção membranosa tem, em corte, forma de triângulo, com um dos lados apoiados sobre a lâmina espiral óssea e o vértice apontado para o modíolo. A base desse triângulo liga-se à parede óssea da cóclea, formando uma região com células diferenciadas, denominada **estria vascular**. O lado superior do triângulo é formado pela **membrana vestibular** (ou Reissner) e o lado inferior, pela **lâmina espiral membranosa** (Figura 23.24). Esta lâmina espiral apresenta uma complexa estrutura histológica e é nela que se encontra o **órgão de Corti**, que tem as células receptoras da audição.

O triângulo descrito divide o espaço ósseo da cóclea em três porções: uma superior ou **escala vestibular**, uma média,

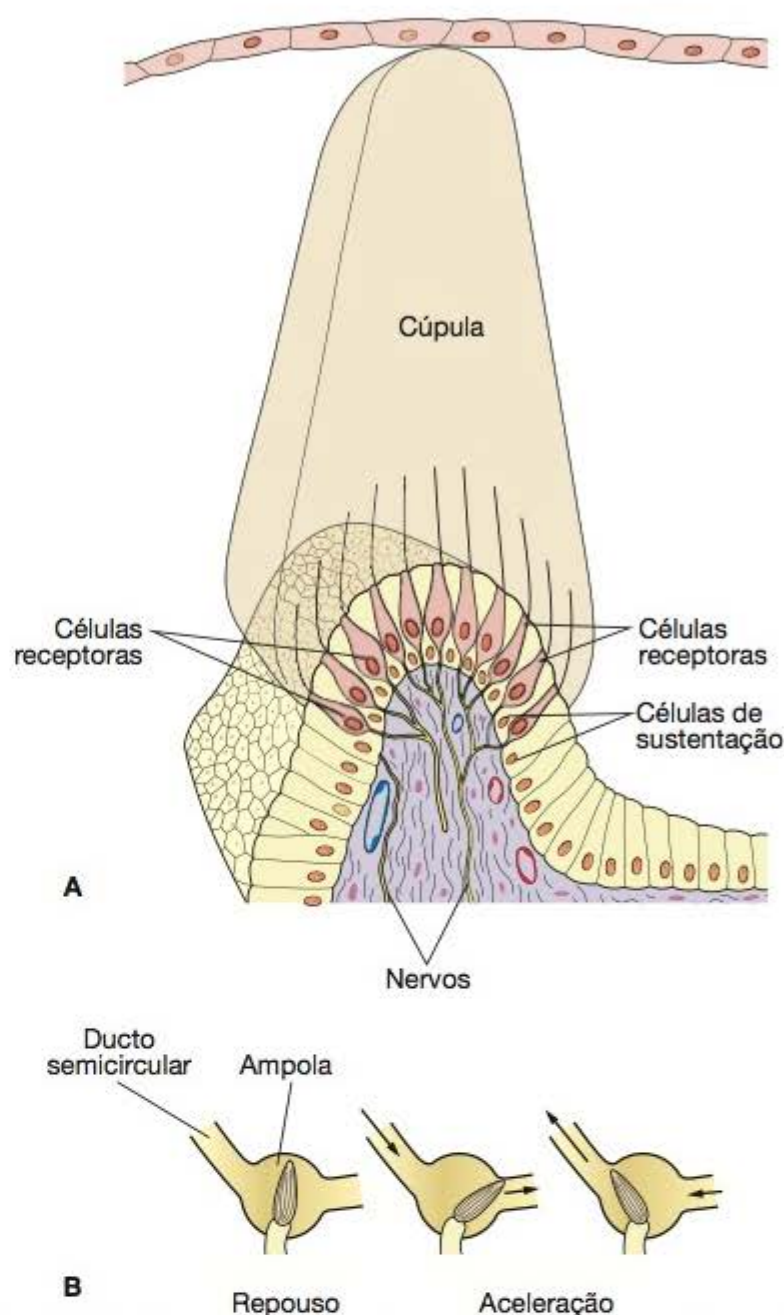



Figura 23.23 Crista ampular da orelha interna. **A.** Estrutura de uma crista ampular. **B.** Movimentos da cúpula em uma crista ampular durante a aceleração rotacional. As *setas* indicam a direção do movimento do fluido. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Wersall J: Studies of the structures and innervation of the sensory epithelium of the cristae ampullares in the guinea pig. *Acta Otolaryngol* [Stockh] 1956; Suppl **126**:1.)

a **escala média** ou **ducto coclear**, e uma inferior ou **escala timpânica**. A razão desses nomes deve-se a escala vestibular se abrir no vestíbulo e a escala timpânica, por sua vez, comunicar-se através da janela redonda com a orelha média ou cavidade timpânica (Figura 23.20). As escalas vestibular e timpânica, que constituem o **labirinto ósseo**, mostram-se cheias de perilinfa e se comunicam nas extremidades por meio de um pequeno orifício, a **helicotrema** (Figura 23.20). Já a escala média, na sua porção inicial, comunica-se com o sáculo pelo **ducto *reuniens*** e termina em fundo cego.

Descreveremos, então, a estrutura histológica da porção membranosa da cóclea. A **membrana vestibular** apresenta-se revestida por epitélio pavimentoso simples e delgada camada de tecido conjuntivo. A **estria vascular** é constituída por epitélio estratificado, formado por dois tipos principais de células. Um deles é constituído por células ricas em mitocôndrias, com a membrana da região basal muito pregueada, tendo, portanto, todas as características de uma célula que transporta água e íons. O epitélio da estria vascular é um dos poucos exemplos de epitélio que contém vasos

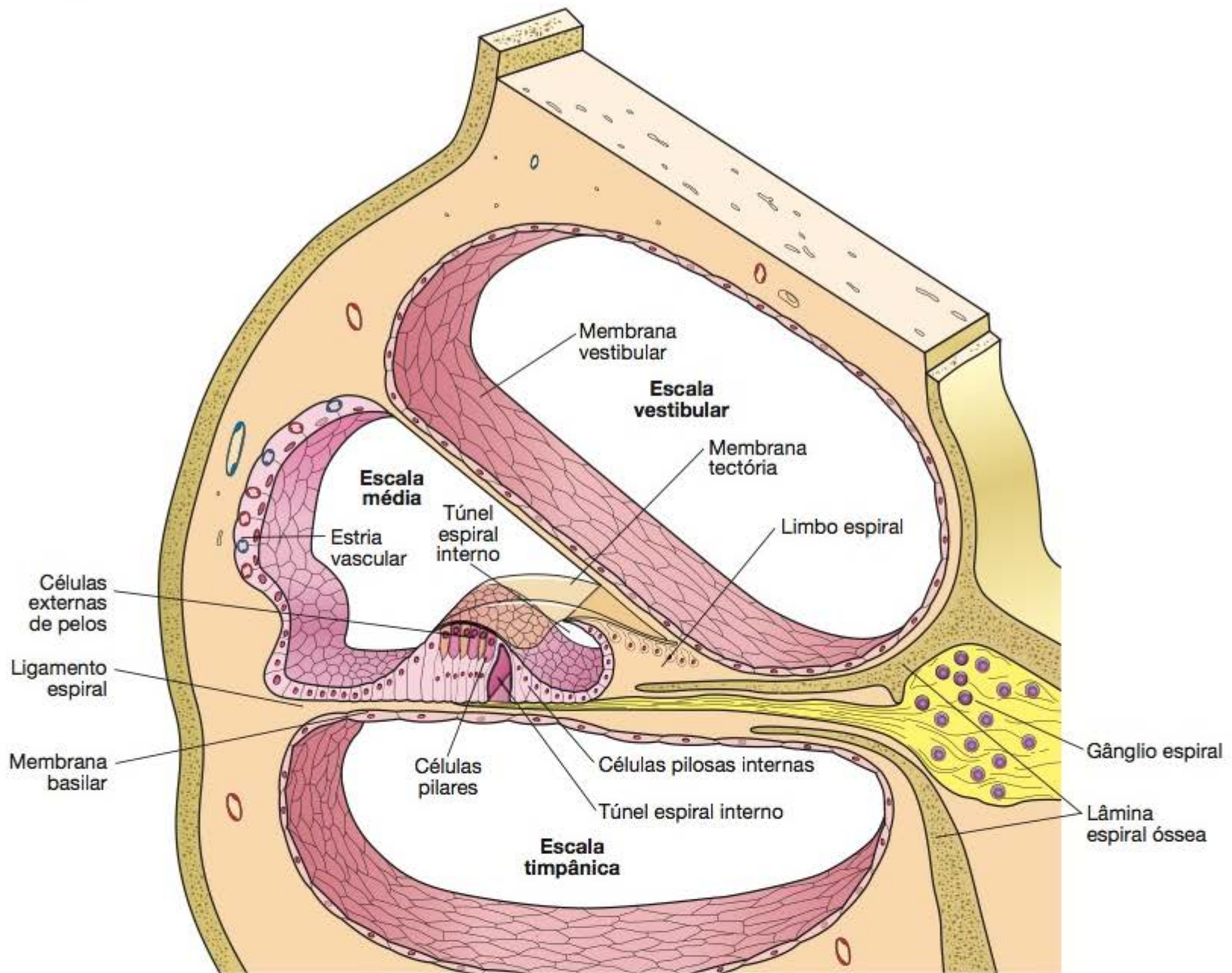



Figura 23.24 Ilustração da estrutura histológica da cóclea. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Bloom W, Fawcett DW: *A Textbook of Histology*, 9th ed. Saunders, 1968.)

sanguíneos entre as suas células. Tais características fazem pensar que, nessa região, dá-se a secreção da endolinfa. A endolinfa e a perilinfa têm composição iônica incomum, pois são ricas em potássio e pobres em sódio, composição que é normalmente característica do meio intracelular.

Órgão de Corti

Apoiando-se sobre a lâmina espiral óssea e a lâmina espiral membranosa encontra-se uma estrutura complexa sensível às vibrações induzidas pelas ondas sonoras, o **órgão de Corti**.

O órgão de Corti repousa sobre uma camada de material extracelular, a **membrana basilar**, produzida pelas células do órgão de Corti e pelas células mesoteliais que revestem a escala timpânica.

A lâmina espiral membranosa estende-se em direção lateral, fundindo-se com o tecido conjuntivo do periósteo que fica abaixo da estria vascular, formando uma região denominada **crista espiral** (Figura 23.24). Analisando a Figura 23.24 da direita para a esquerda, nota-se primeiro uma formação conhecida como limbo espiral, constituído de tecido conjuntivo frouxo revestido por epitélio de onde parte a **membrana tectória**. Esta membrana é rica em glicoproteínas e assemelha-se às camadas gelatinosas que recobrem as máculas e as cristas, já estudadas. Orienta-se em direção horizontal, tomando contato com as células sensoriais do órgão de Corti e limitando um espaço, o **túnel espiral interno**. Formando a parede lateral desse túnel nota-se uma camada de **células sensoriais internas** (ou de "pelos"). Após o túnel observa-se uma série de **células de sustentação**, formando as **células pilares**, e, finalmente, três fileiras de **células sensoriais externas**. As células sensoriais são semelhantes às descritas nas máculas.

As **células sensoriais internas** têm forma de cálice, com estereocílio modificado na sua superfície livre e mitocôndrias na região basal. Também têm terminações nervosas aferentes e eferentes.

As **células sensoriais externas** são alongadas, contendo estereocílios modificados, regiões com acúmulos de mitocôndrias, e estão em contato com o nervo coclear. Nenhum dos dois tipos tem cílios típicos, como os que existem nas células da mácula.

Função vestibular

O aumento ou diminuição da velocidade em um movimento circular (também chamado aceleração ou desaceleração angulares) promove, devido à inércia da endolinfa,

um fluxo deste líquido dentro dos ductos semicirculares. Esse fluxo produz um movimento lateral dos capuzes que recobrem as cristas ampulares (Figura 23.23), provocando curvatura e tensão das células sensoriais das cristas. O registro elétrico das fibras nervosas vestibulares indica que o movimento da cúpula na direção dos cílios provoca excitação dos receptores, com produção de potenciais de ação no nervo vestibular, enquanto o movimento na direção oposta inibe a atividade nervosa. Quando desaparece a aceleração, a cúpula volta à posição normal e cessa a excitação ou inibição dos receptores.

Os ductos semicirculares dão informações sobre deslocamentos com aceleração circular. As máculas do sáculo e do utrículo, nos mamíferos, respondem à aceleração linear. Graças à maior densidade dos otólitos, quando ocorre um aumento ou uma diminuição de velocidade linear, essas partículas são deslocadas, provocando tensões na camada gelatinosa e deformando, assim, as células sensoriais. Consequentemente, ocorre excitação dos receptores, com produção de potenciais de ação que são transmitidos, via nervos vestibulares, ao sistema nervoso central. As máculas também são sensíveis à ação da gravidade sobre os otólitos. Seu estímulo é muito importante para a percepção consciente do movimento e da orientação no espaço. Em resumo, são órgãos sensoriais relacionados com o equilíbrio.

Função coclear

Na cóclea, os estímulos mecânicos (vibrações induzidas pelas ondas sonoras) sofrem transdução em potenciais de ação (fenômenos elétricos), que são levados ao sistema nervoso central via nervo coclear. O som é transformado em vibrações pela membrana timpânica e transmitido através da cadeia de ossículos à janela oval. O tímpano vibra com as ondas sonoras. Os ossículos do ouvido funcionam como alavancas, as quais convertem as vibrações da membrana timpânica em deslocamentos mecânicos, que são exercidos pelo estribo e pela janela oval na perilinfa da escala vestibular (Figura 23.20). Quando os músculos tensores do tímpano e do estribo se contraem, há tração desses ossículos, com diminuição na transmissão do som (Figura 23.25).

As vibrações que alcançam a perilinfa da escala vestibular transmitem-se à escala média, passam à escala timpânica e dissipam-se na janela redonda (Figura 23.20). A **lâmina espiral membranosa** que fica abaixo do órgão de Corti não é uma estrutura tensa, de modo que toda a cóclea membranosa vibra quando há passagem do som da escala vestibular para a escala timpânica.

Admitem alguns, mas há controvérsia sobre o assunto, que a vibração no órgão de Corti provoca um deslocamento da membrana tectória que faria pressão sobre as células sensoriais, provocando uma deformação dos estereocílios. Esse processo geraria os potenciais de ação nos nervos auditivos. Na cóclea, a sensibilidade aos sons varia de acordo com a região. Os sons agudos são captados principalmente na base da cóclea, enquanto os sons graves são captados principalmente pelo seu ápice.

> **Histologia aplicada**
>
> O som excessivamente forte promove a contração dos músculos tensores do tímpano e do estribo, atenuando a transmissão sonora e protegendo os neurônios do gânglio espiral, que são muito sensíveis e poderiam ser lesionados por sons muito fortes.

Figura 23.25 Micrografia eletrônica de varredura de três fileiras de células externas de pelos (**A**) e uma fileira única de células internas de pelos (**B**), na parte média de um ducto coclear de gato. (2.700×. Cortesia de P Leite.)

▸ Bibliografia

Sistema fotorreceptor

Bok D, Hall MO: The role of the retinal pigment epithelium in the etiology of inherited retinal dystrophy in the rat. *J Cell Biol* 1971;**49**:664.

Botelho SY: Tears and the lacrimal gland. *Sci Am* (Oct) 1964;**211**:78.

Dowling JE: Organization of vertebrate retinas. *Invest Ophthalmol* 1970:**9**:665.

Hogan MJ *et al.*: *Histology of the Human Eye.* Saunders, 1971.

McDevitt D (editor): *Cell Biology of the Eye.* Academic Press, 1982.

Nguyen LJ, Hicks D: Renewal of photoreceptor outer segments and their phagocytosis by retinal pigment epithelium. *Int Rev Cytol* 2001;**196**:245.

Schwartz EA: First events in vision: The generation of responses in vertebrate rods. *J Cell Biol* 1982;**90**:271.

Young RW: Visual cells and the concept of renewal. *Invest Ophthalmol* 1976;**15**:700.

Sistema audiorreceptor

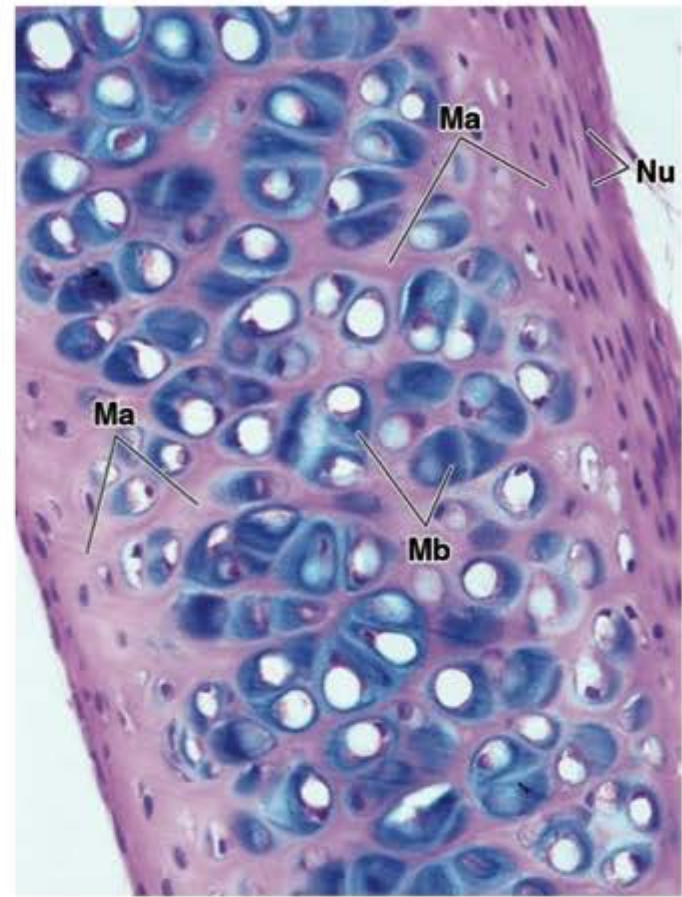
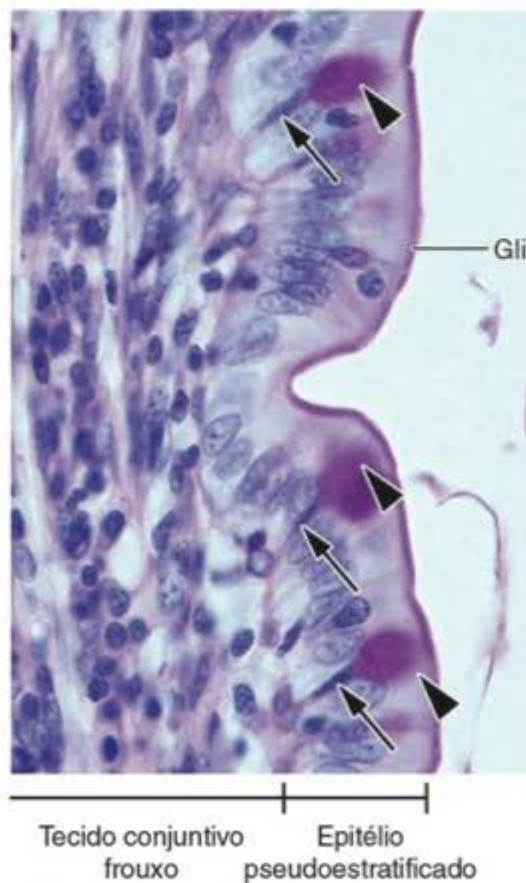
Dallos P: The active cochlea. *J Neurosci* 1992;**12**:4575.

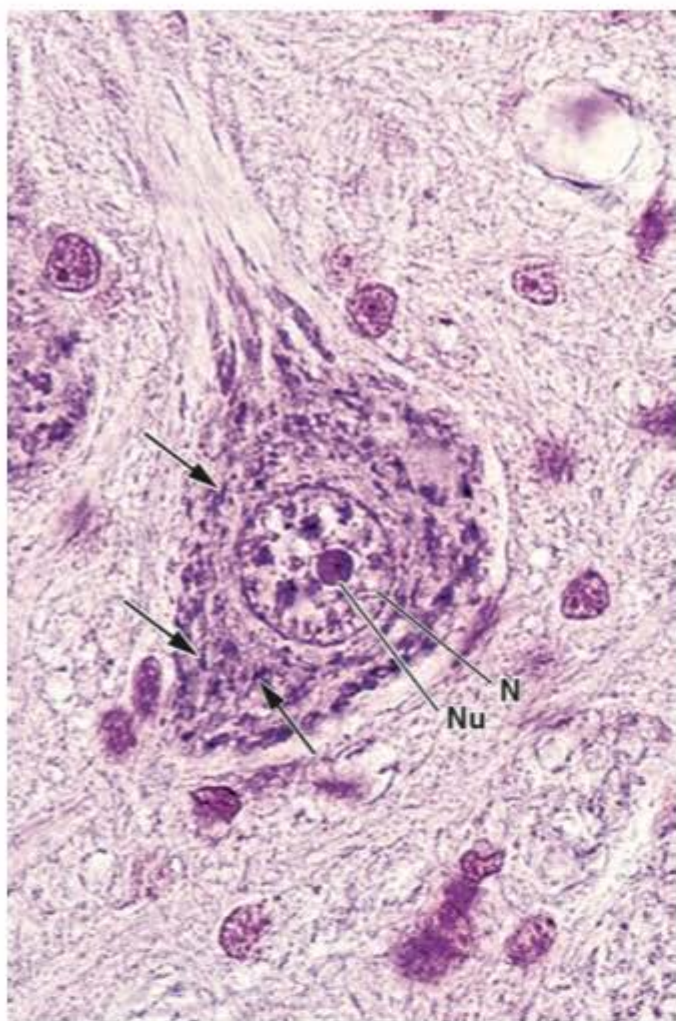
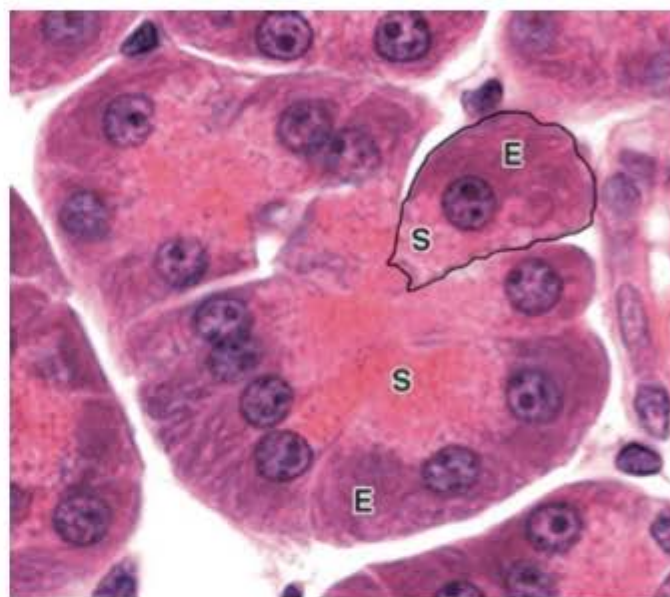
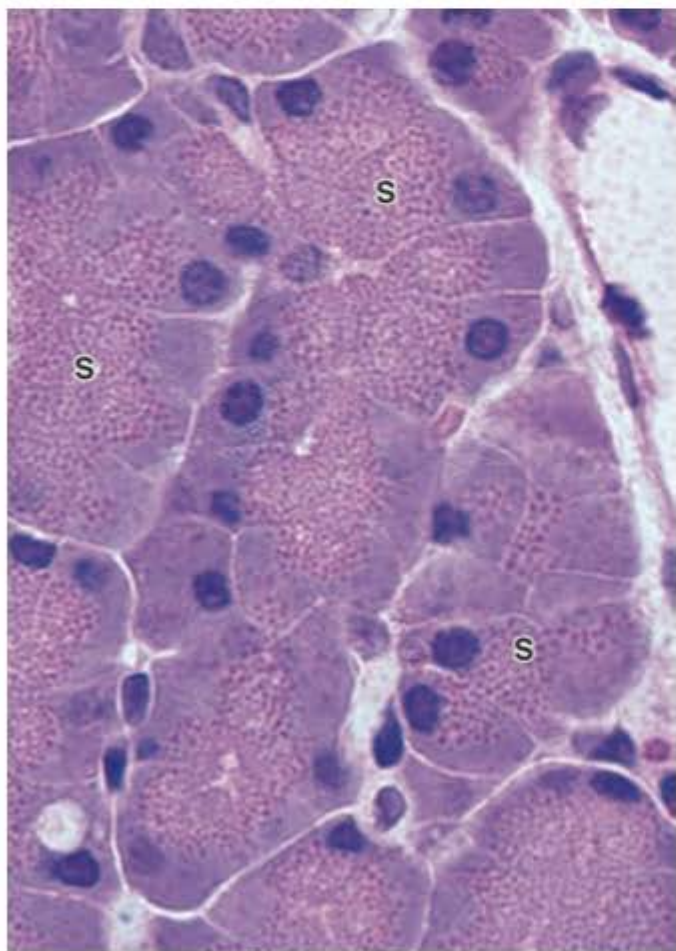
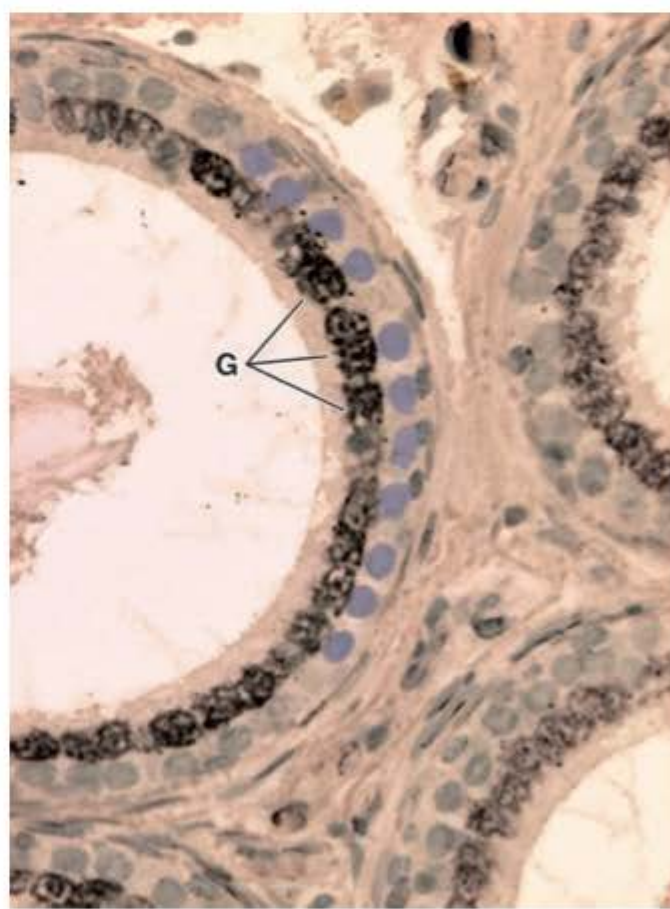
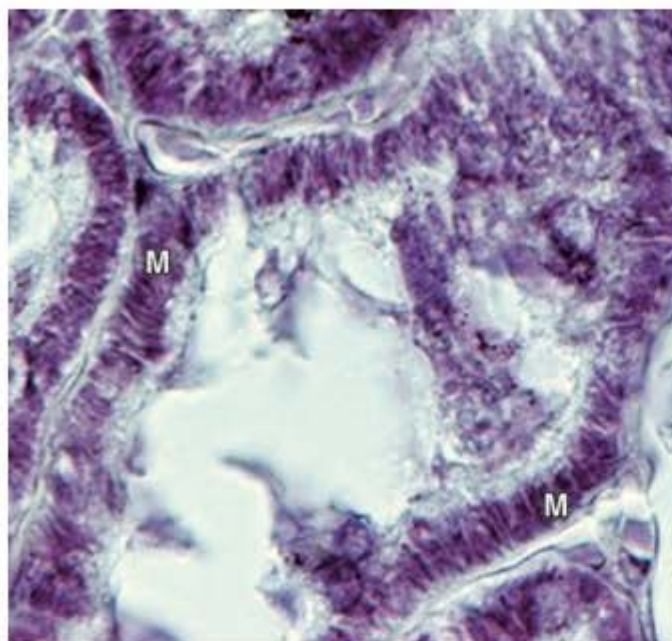
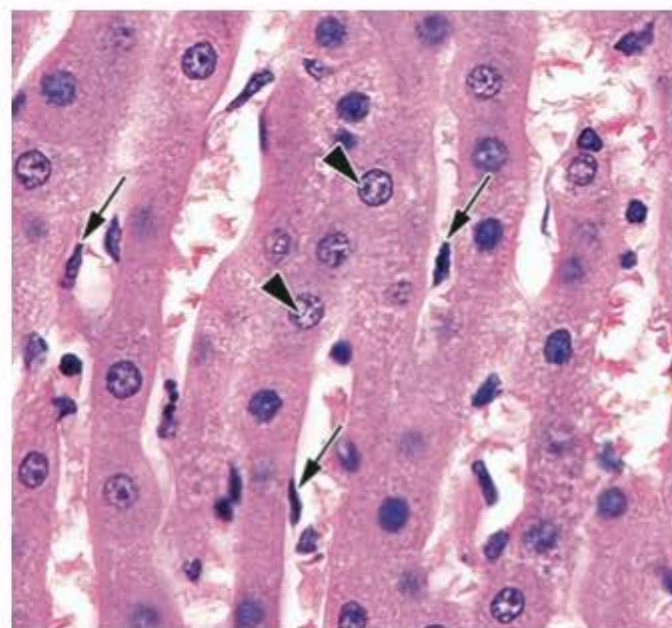
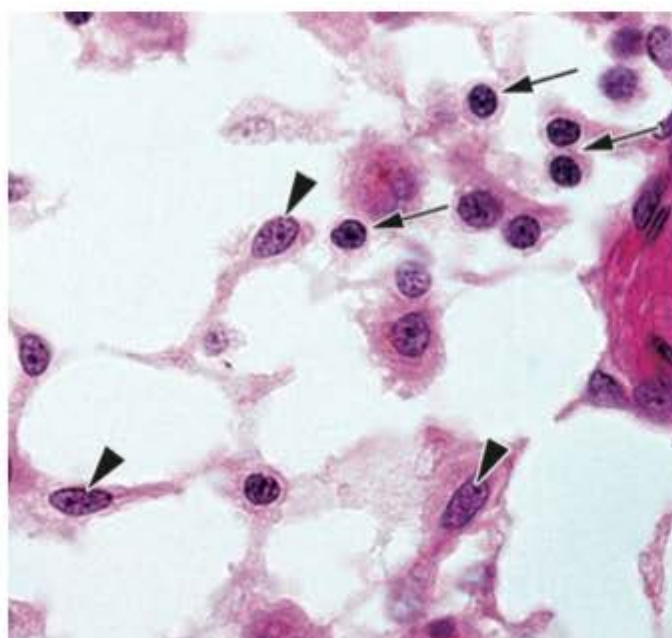
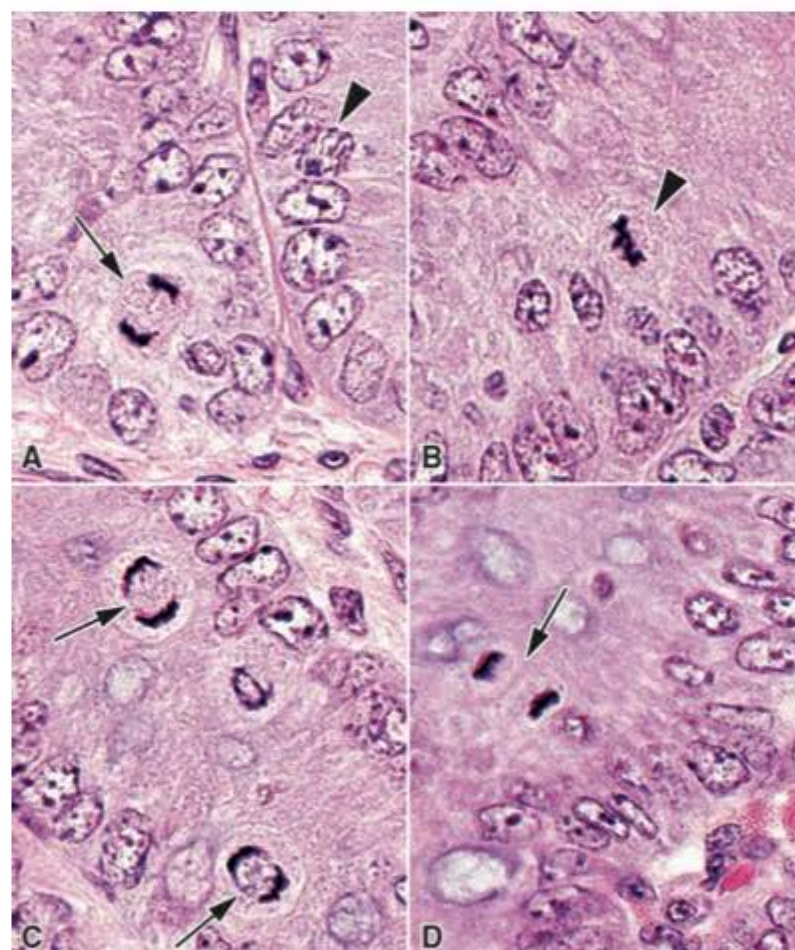
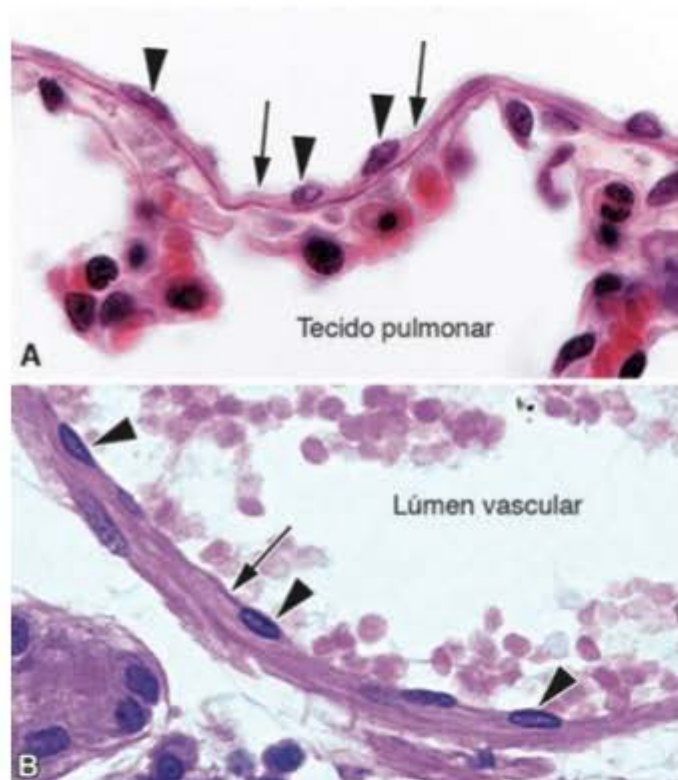
Hudspeth AJ: The hair cells of the inner ear. *Sci Am* (Jan) 1983;**248**:54.

Kimura RS: The ultrastructure of the organ of Corti. *Int Rev Cytol* 1975;**42**:173.

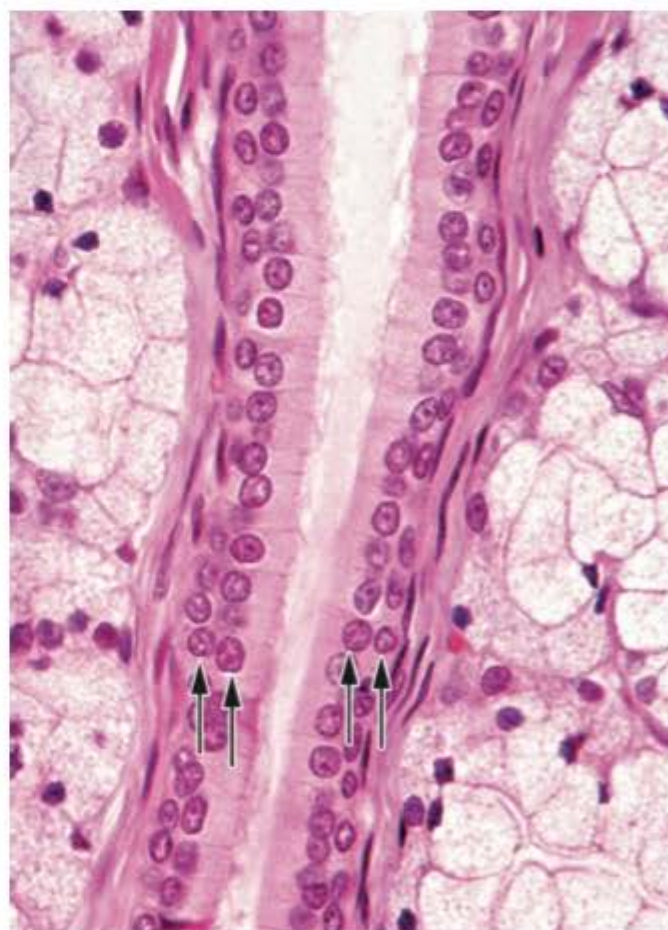
Lim DJ: Functional structure of the organ of Corti: a review. *Hear Res* 1986;**22**:117.

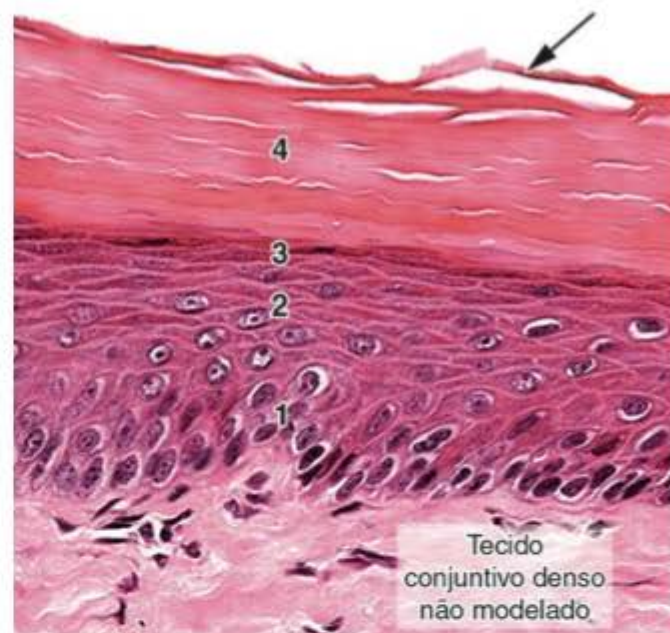
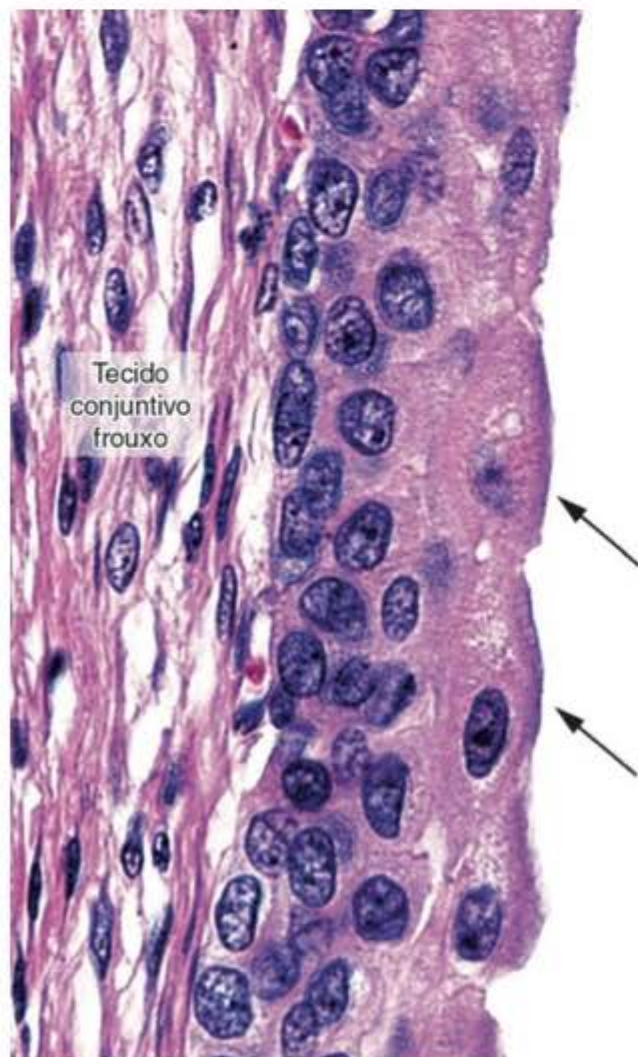
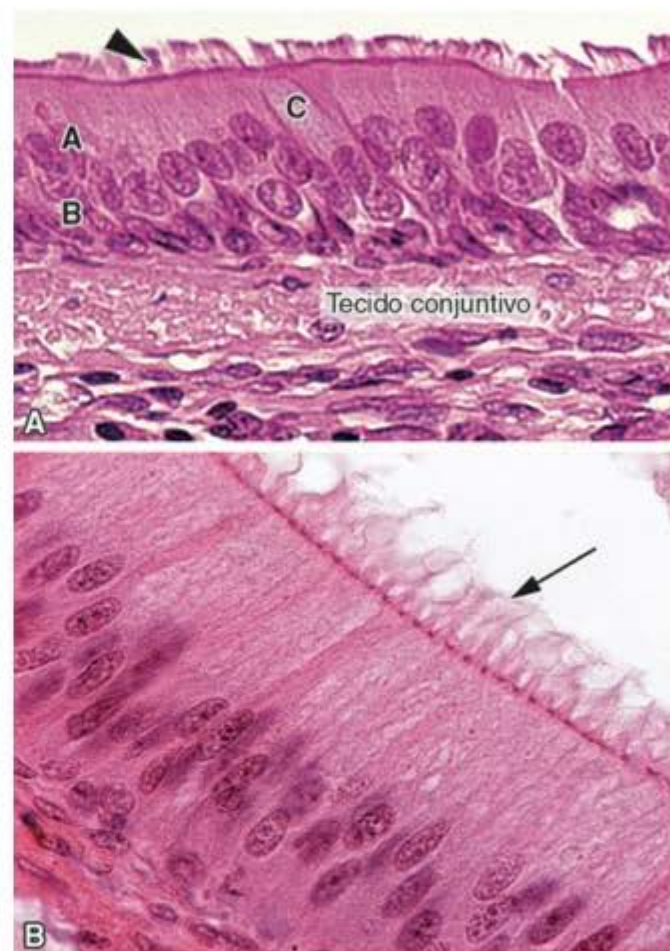
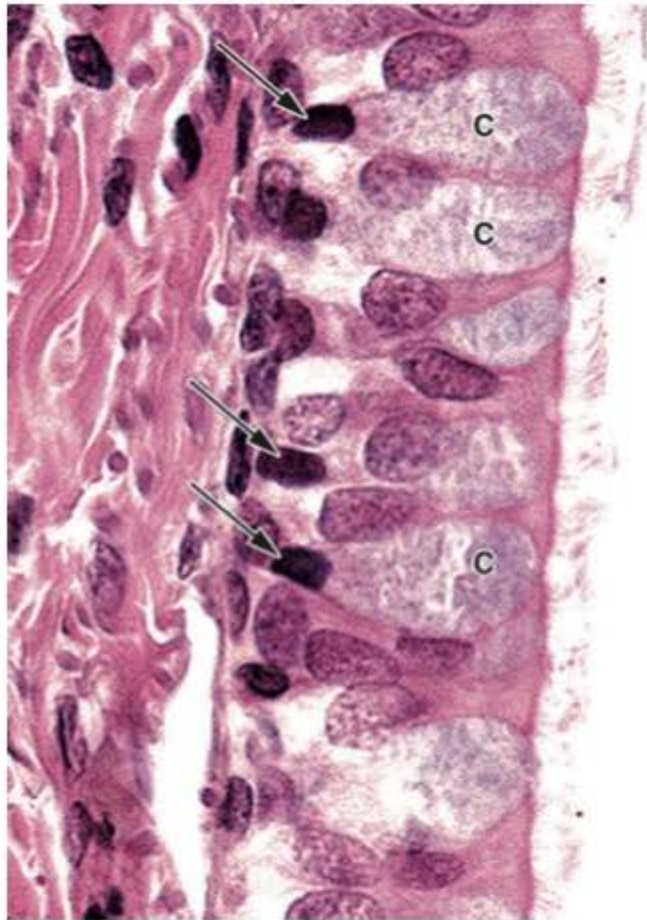
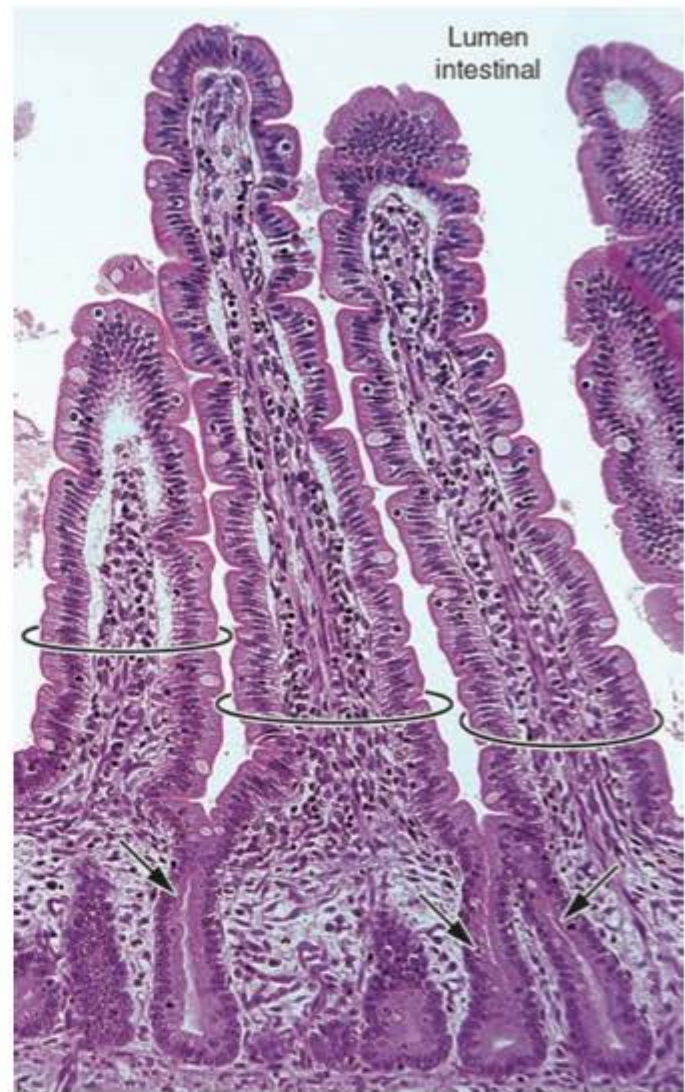
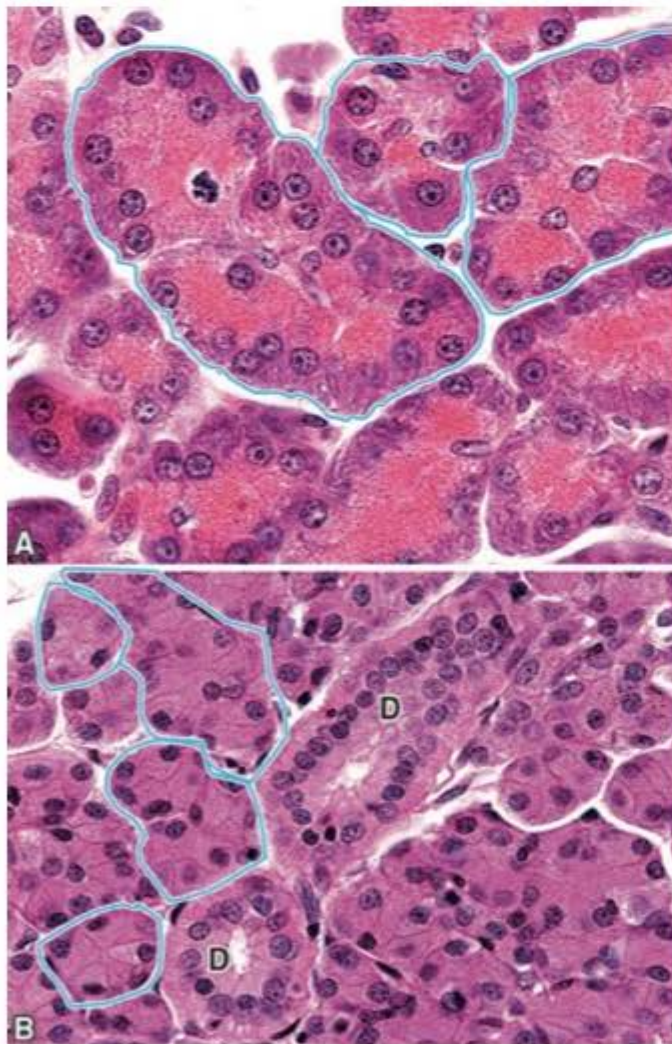
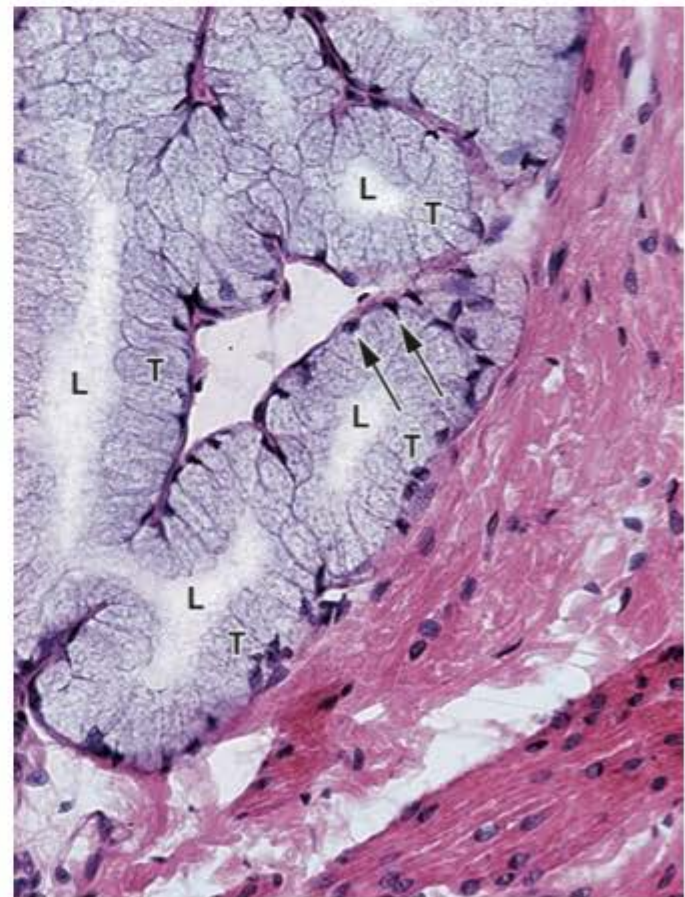
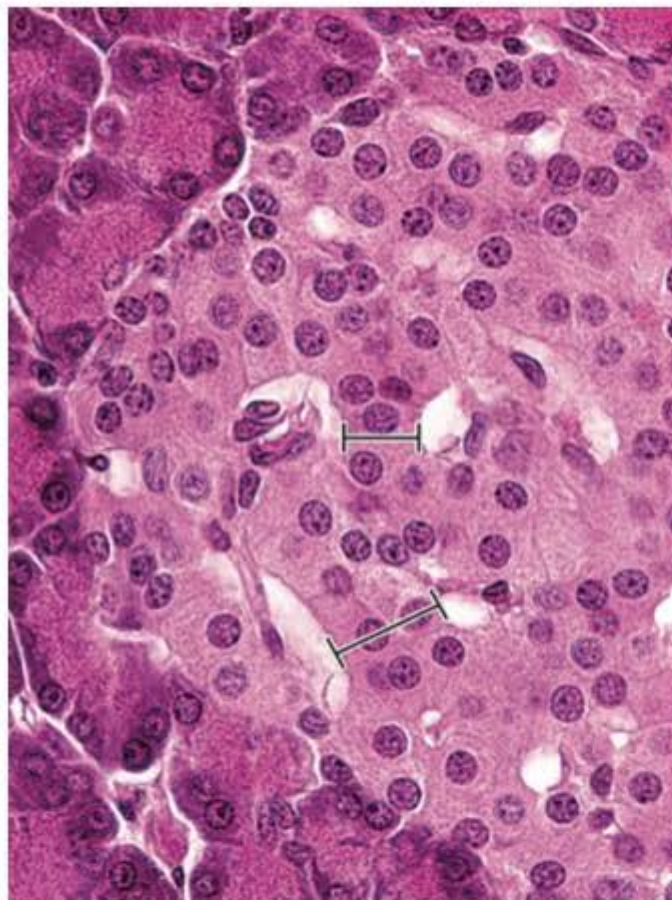
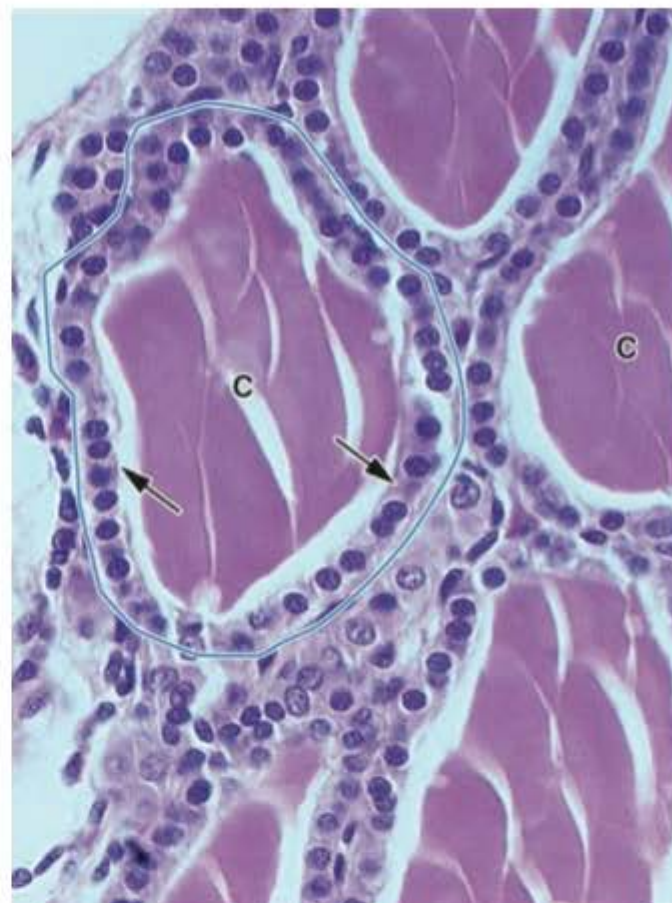
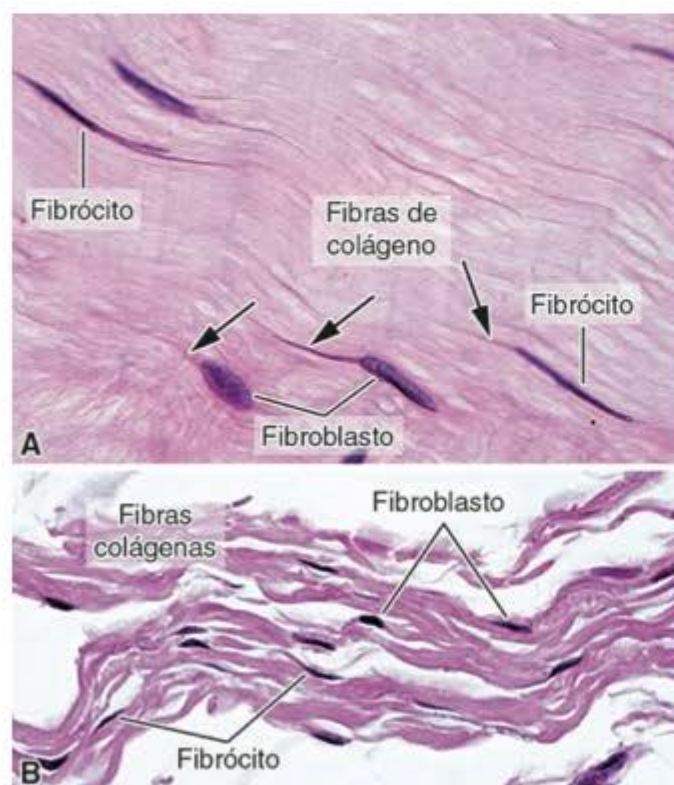
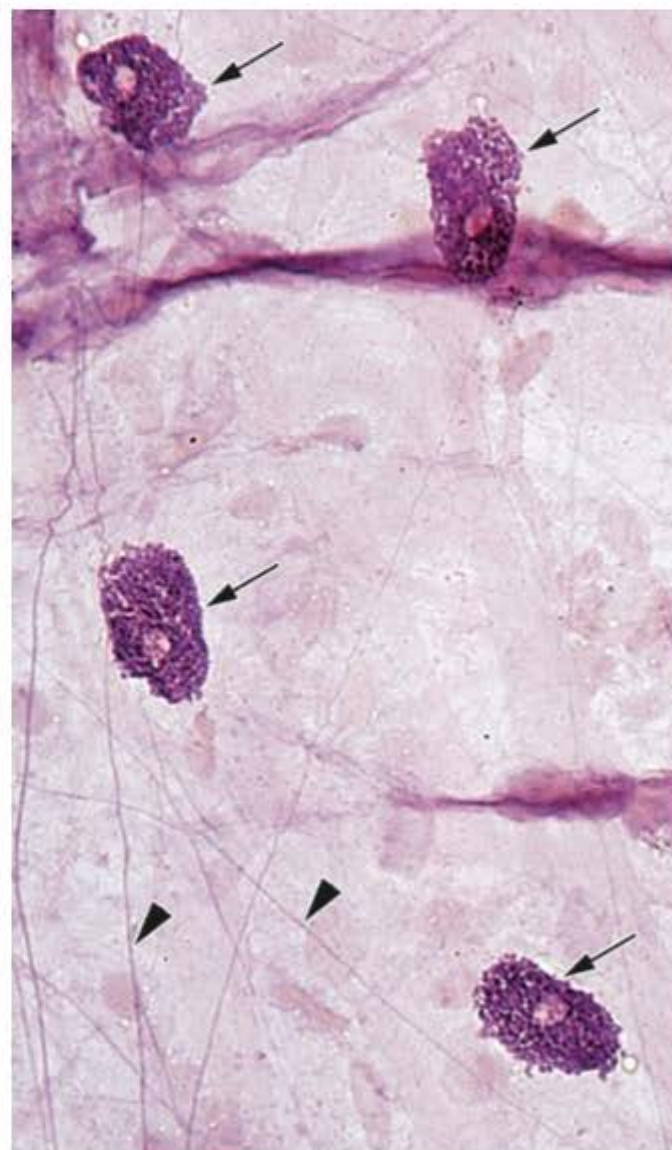
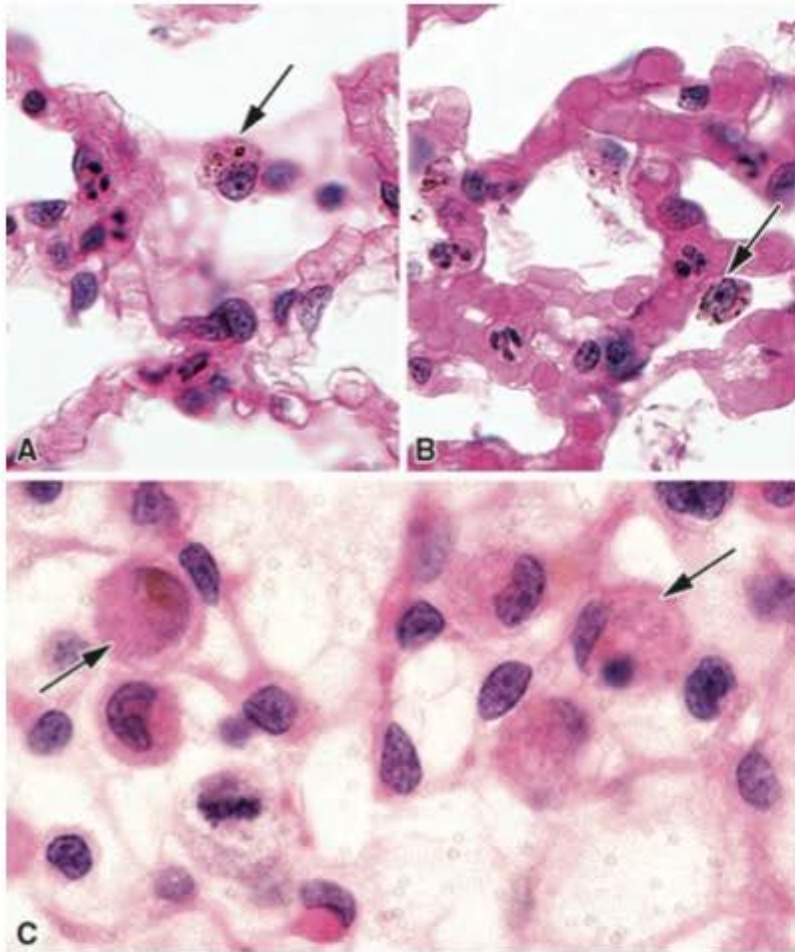
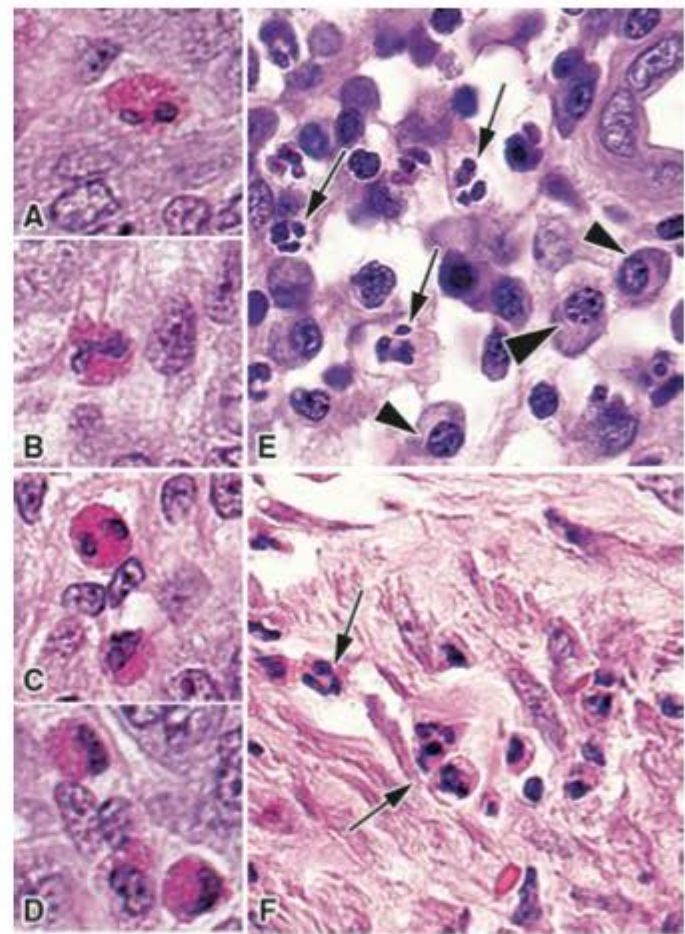
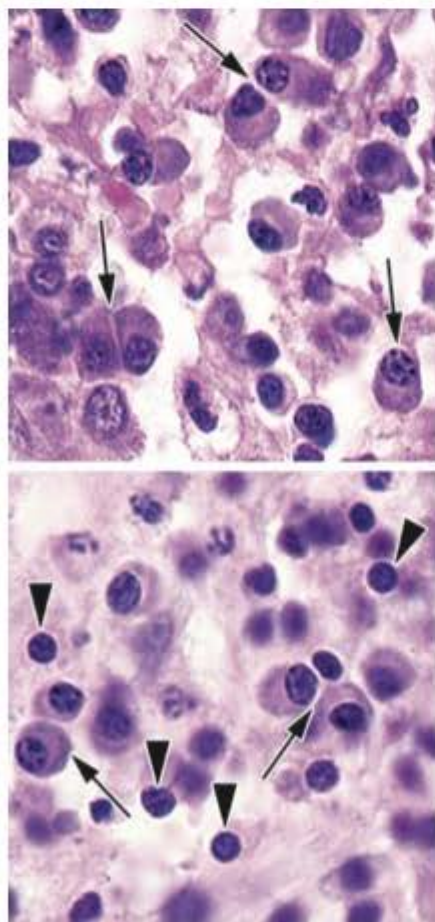
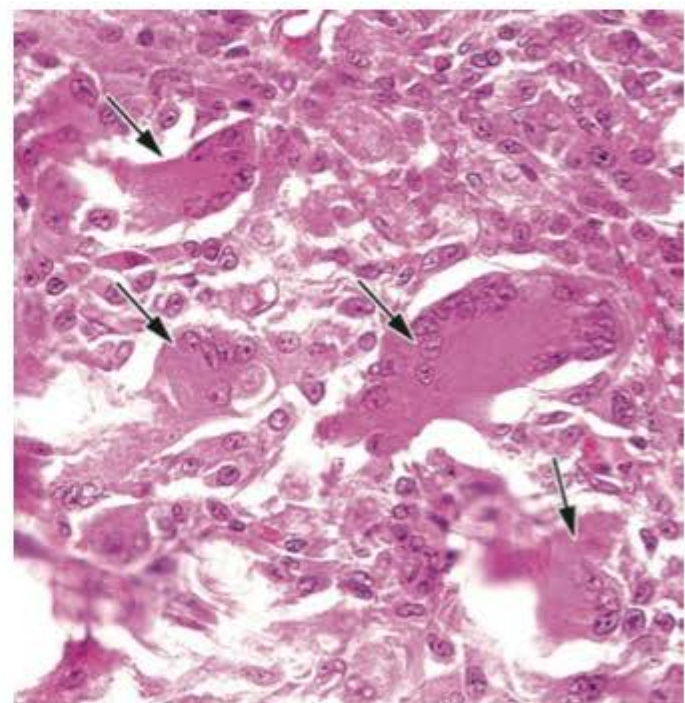
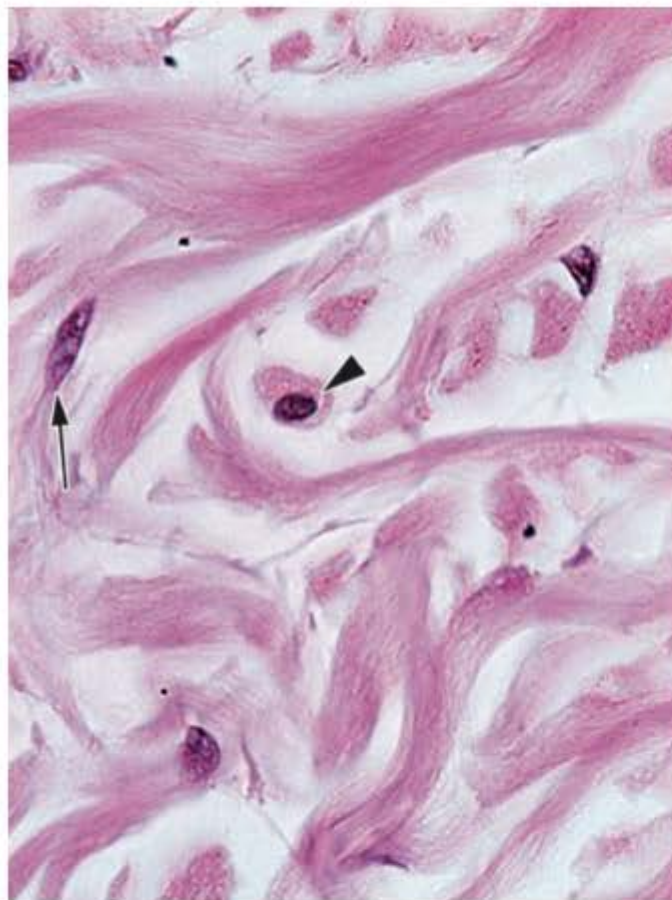
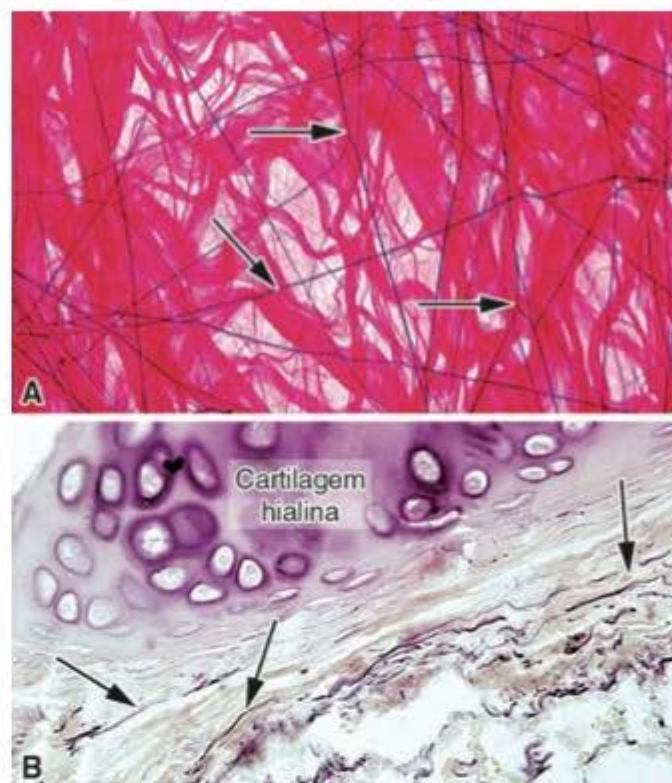
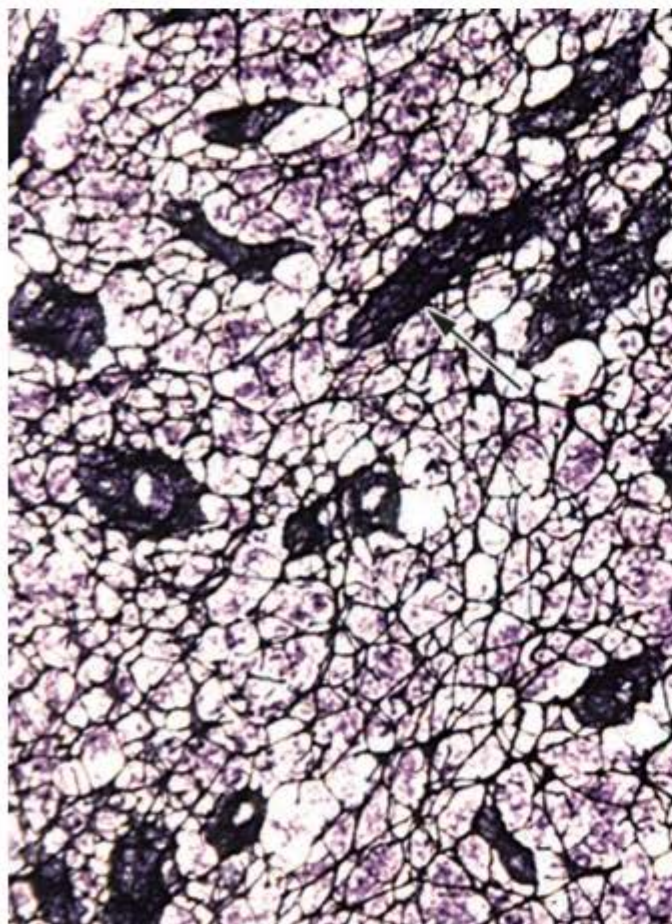
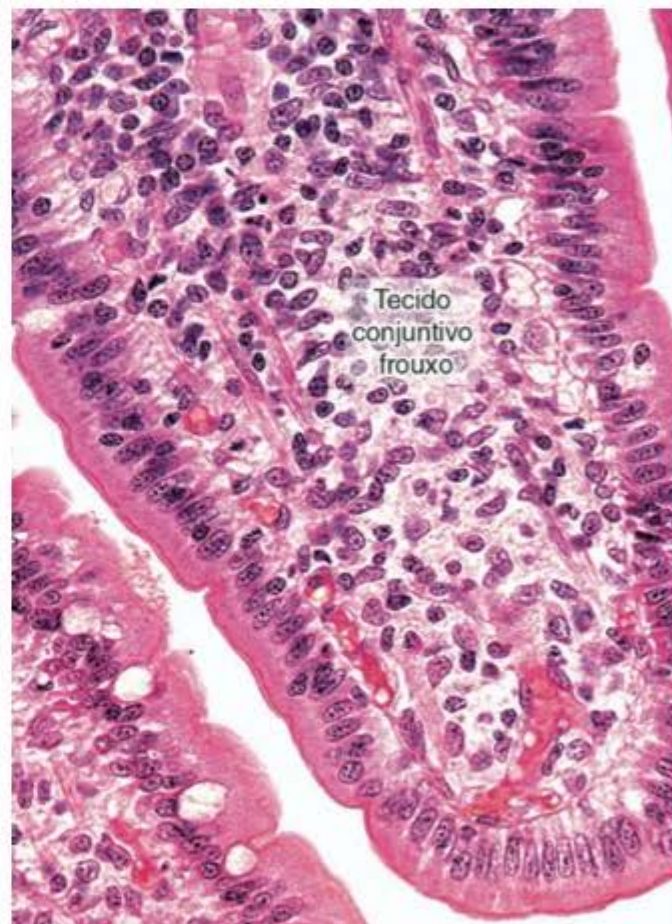
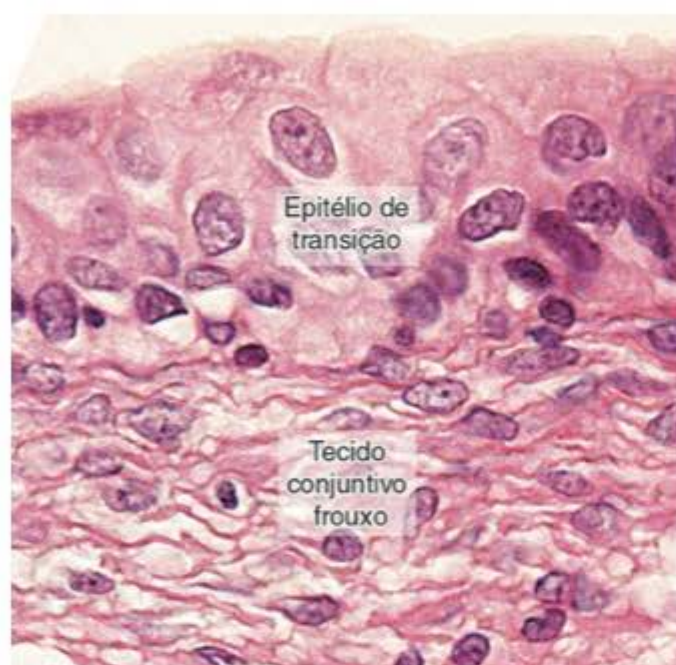
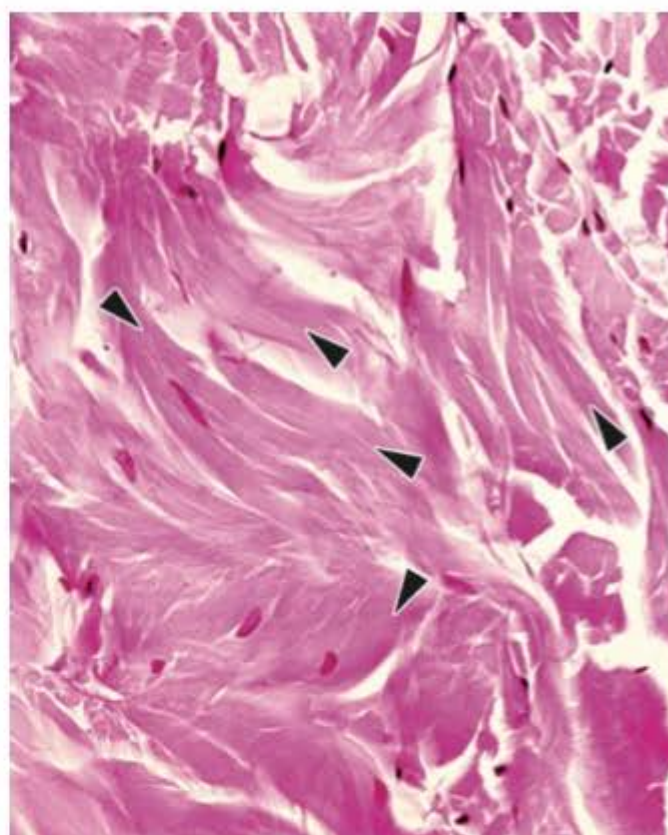
Atlas de
Histologia

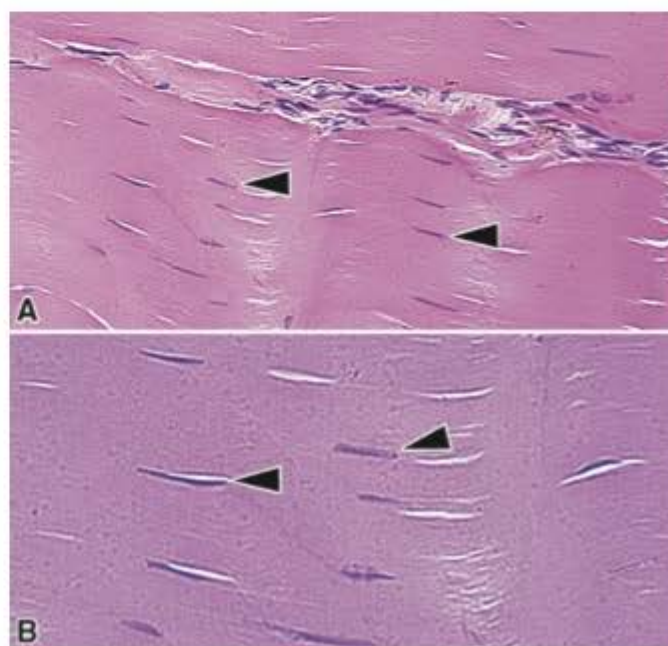
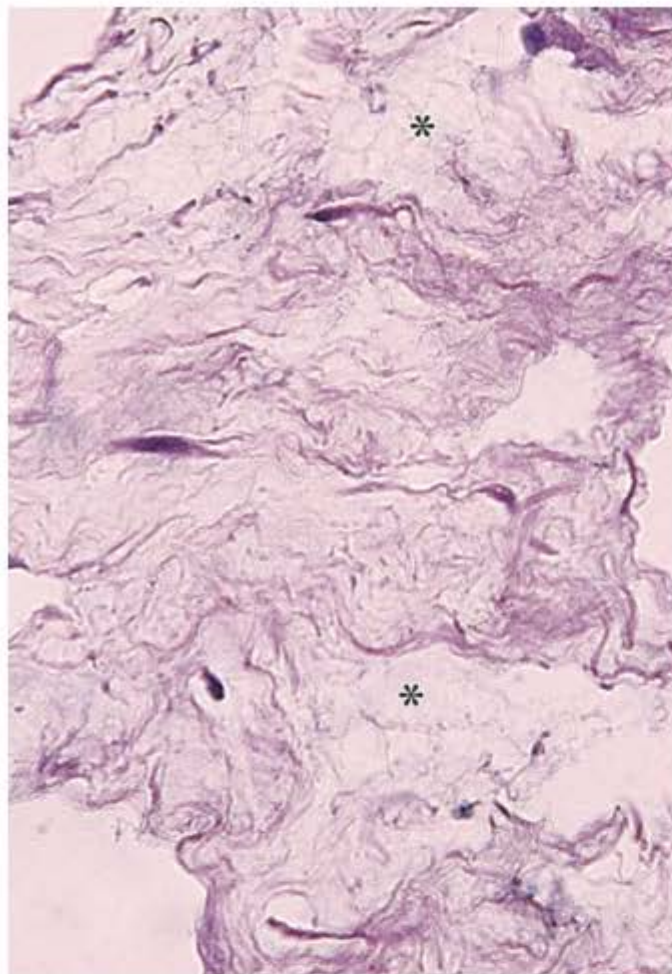
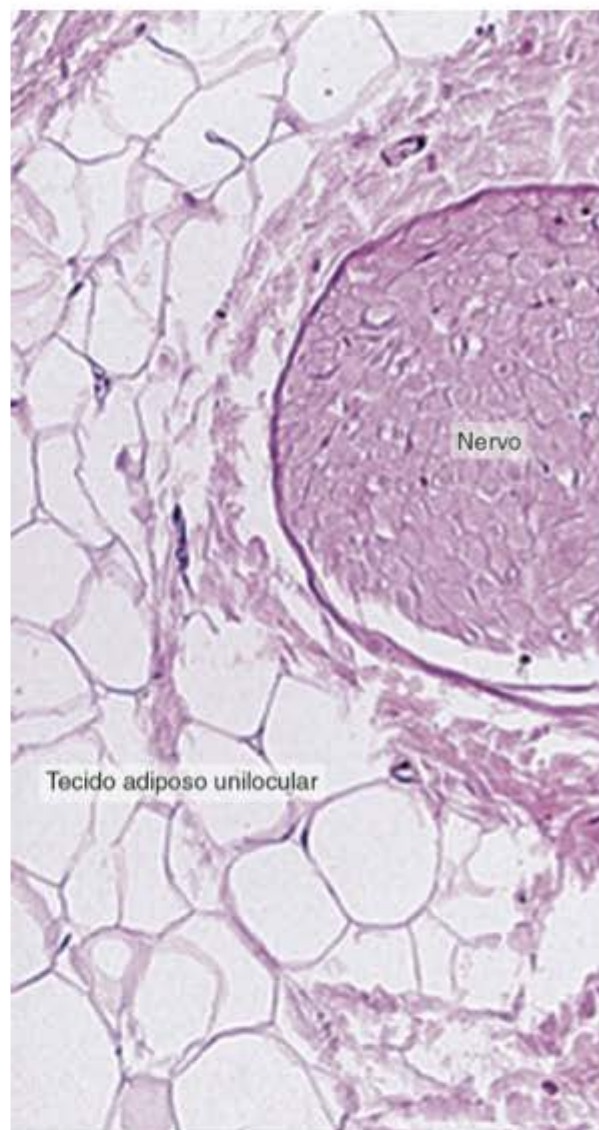
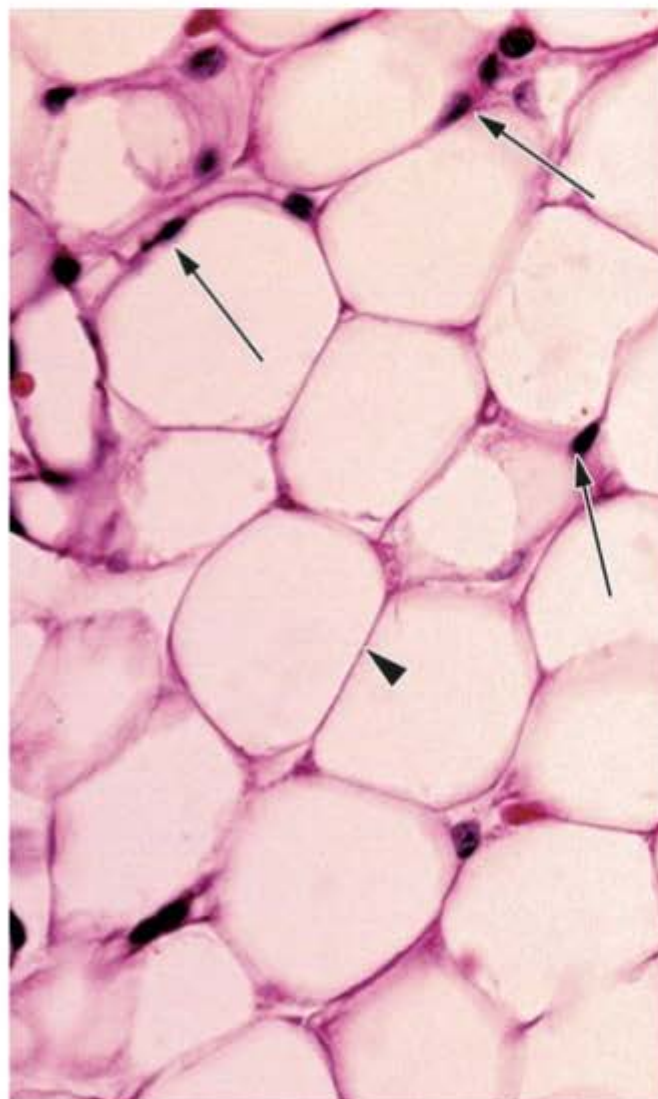
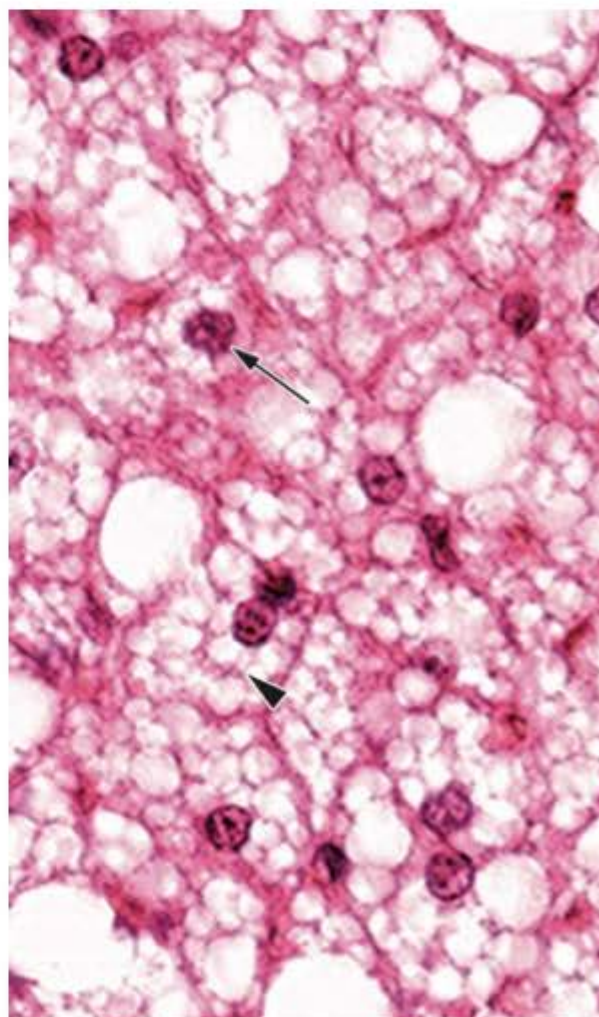
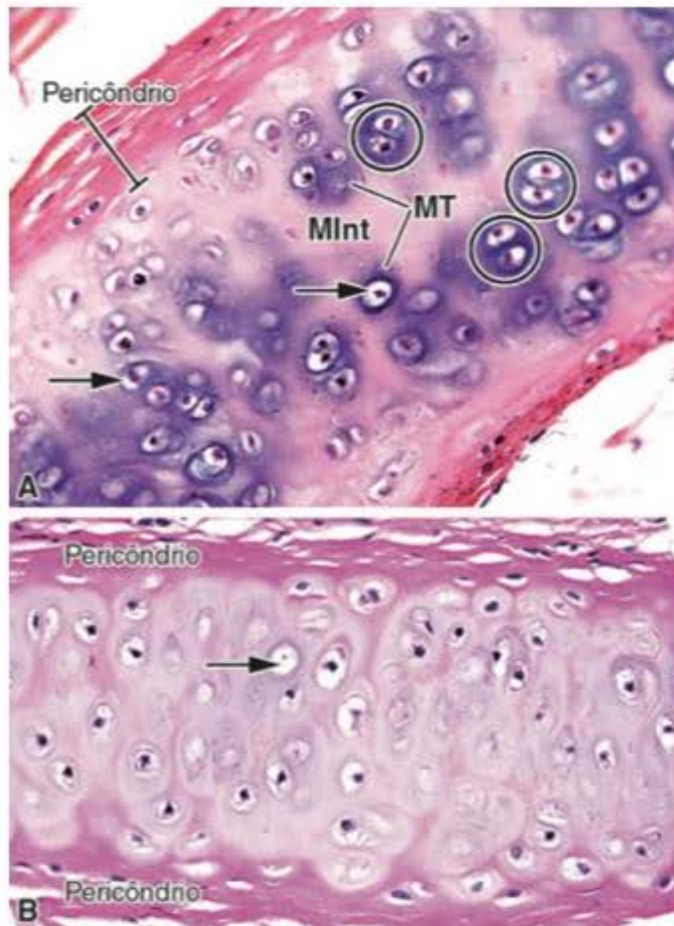
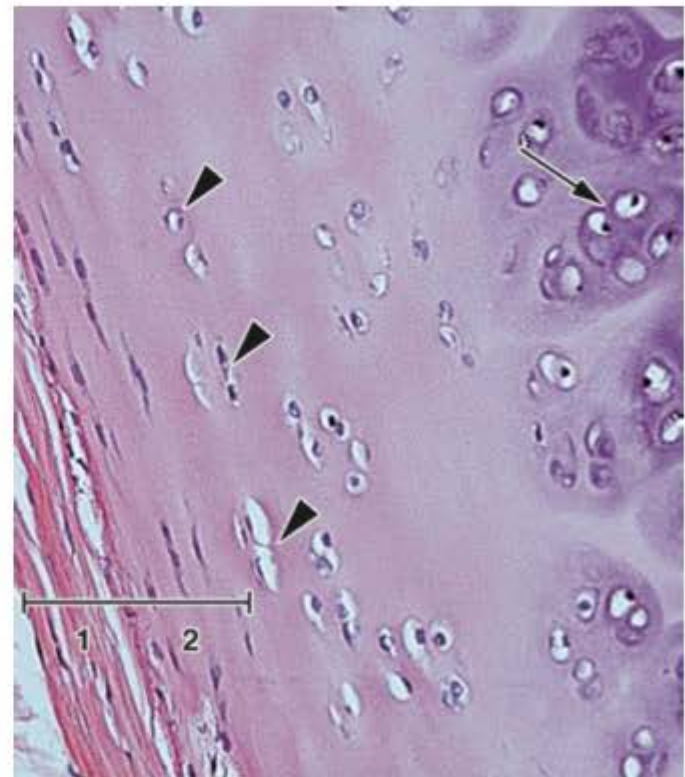
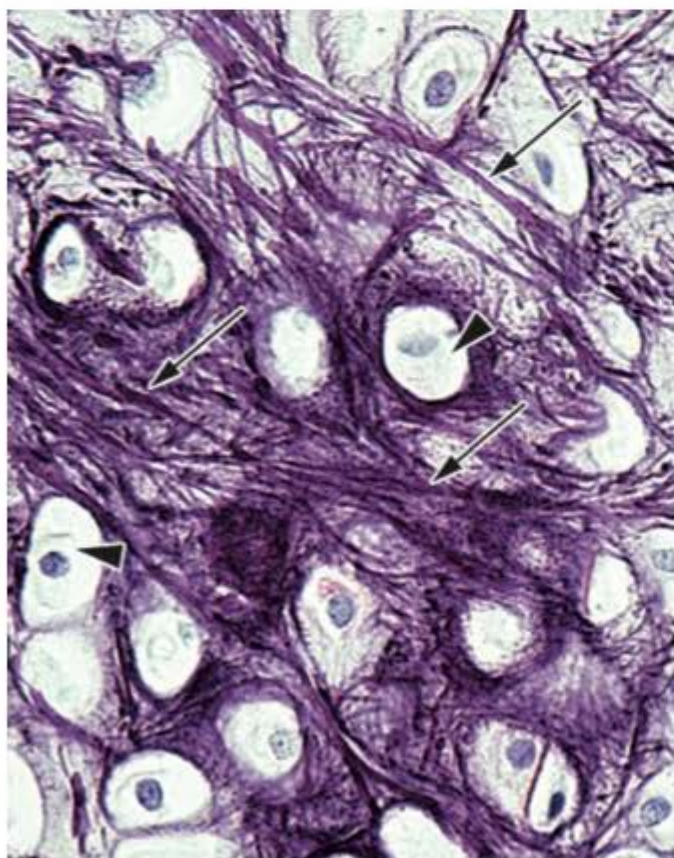
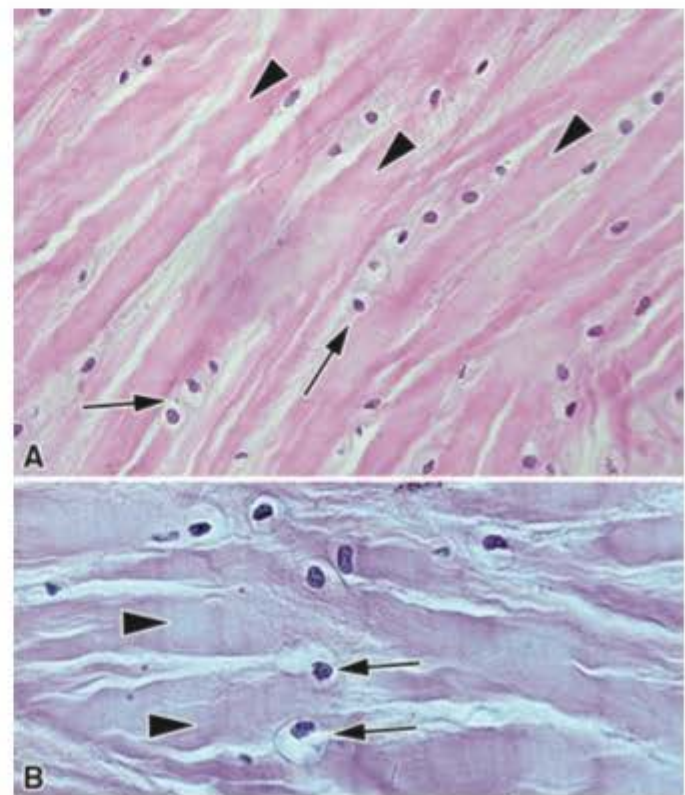
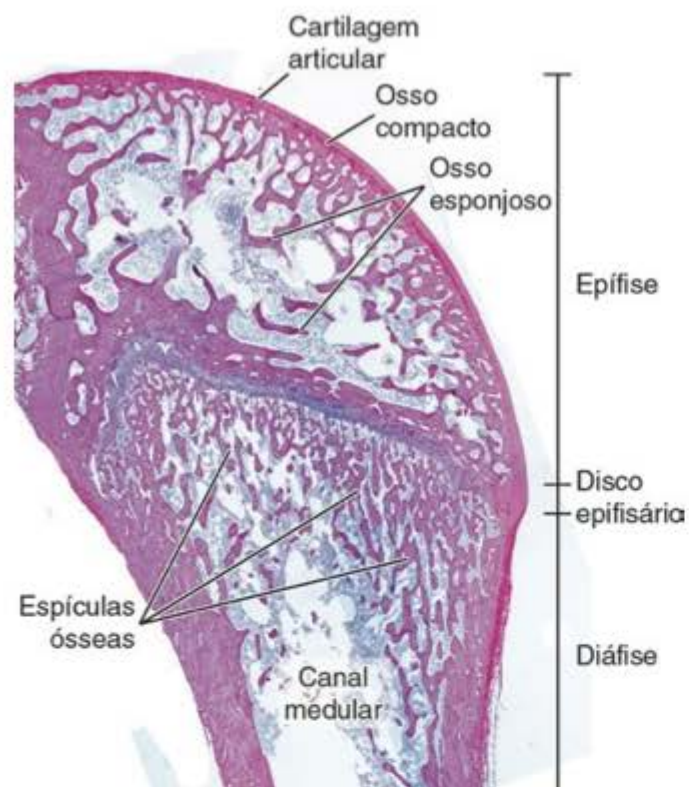
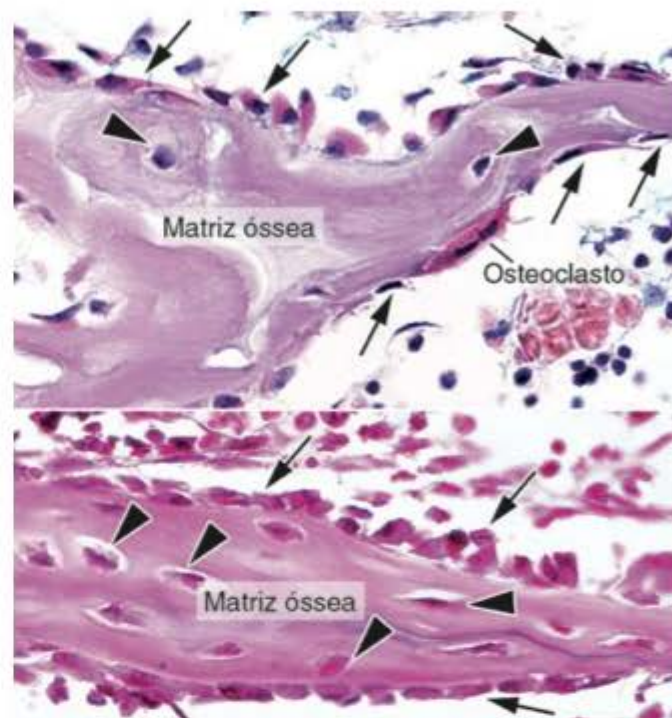
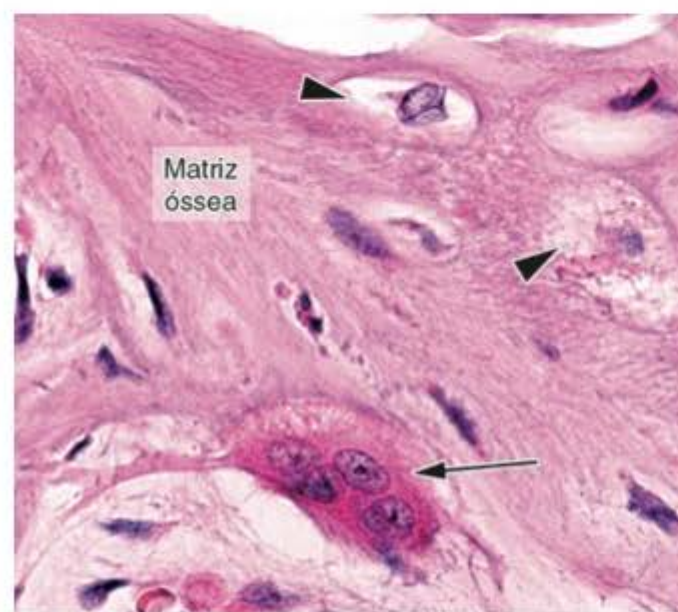
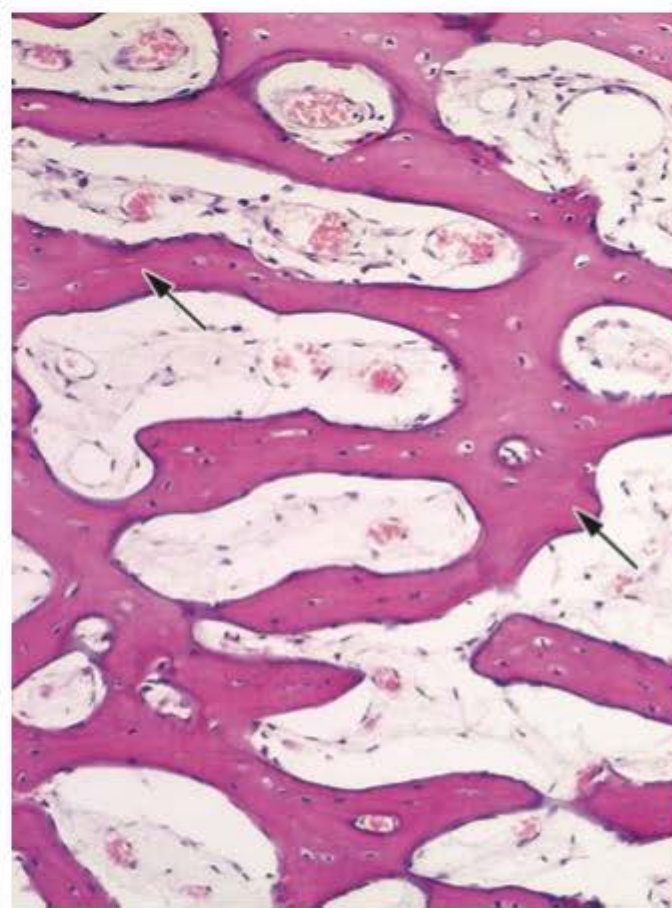
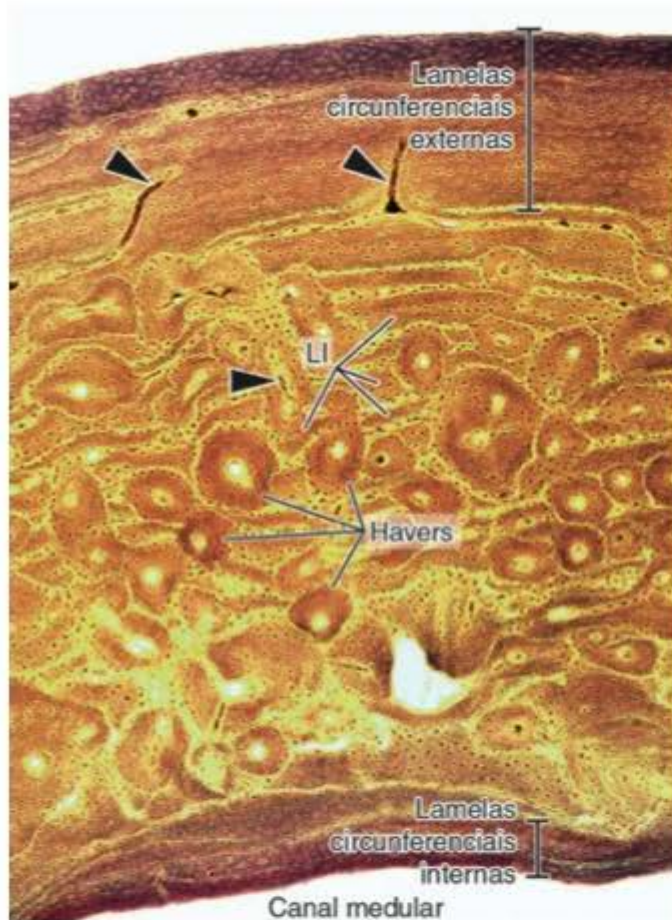
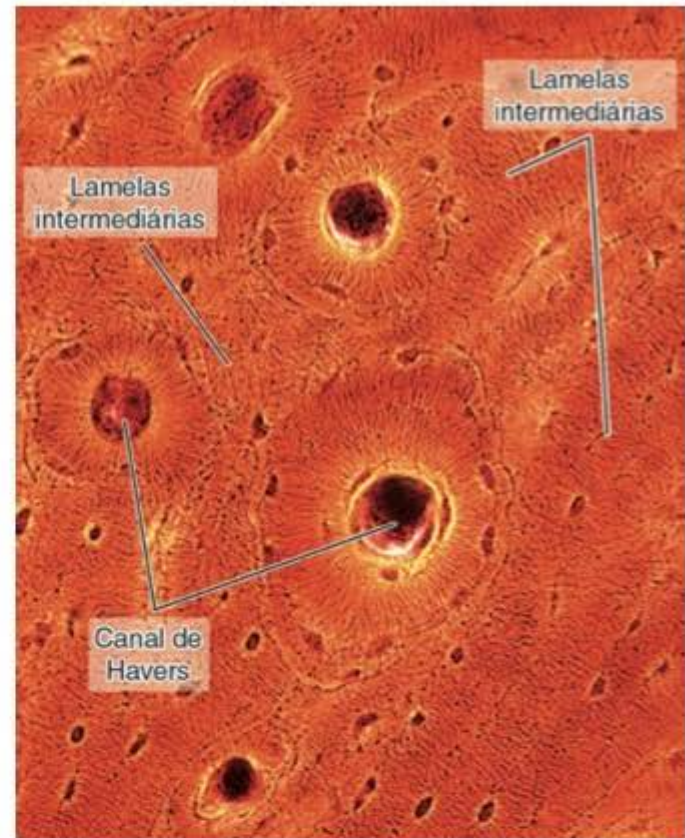
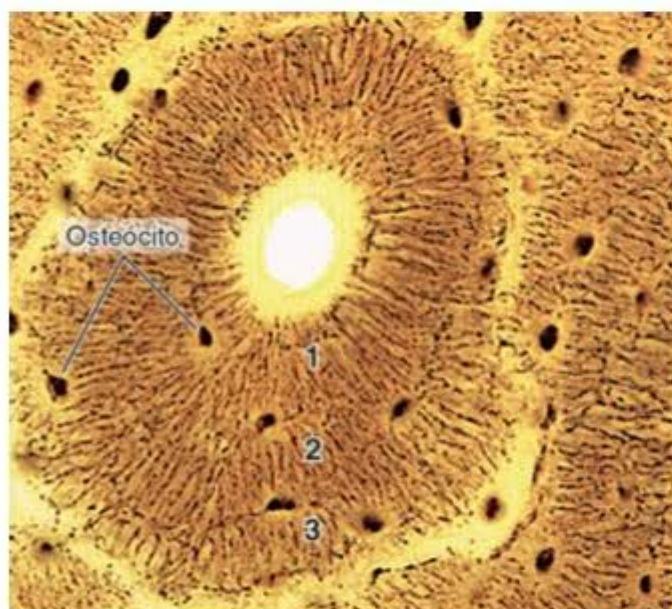
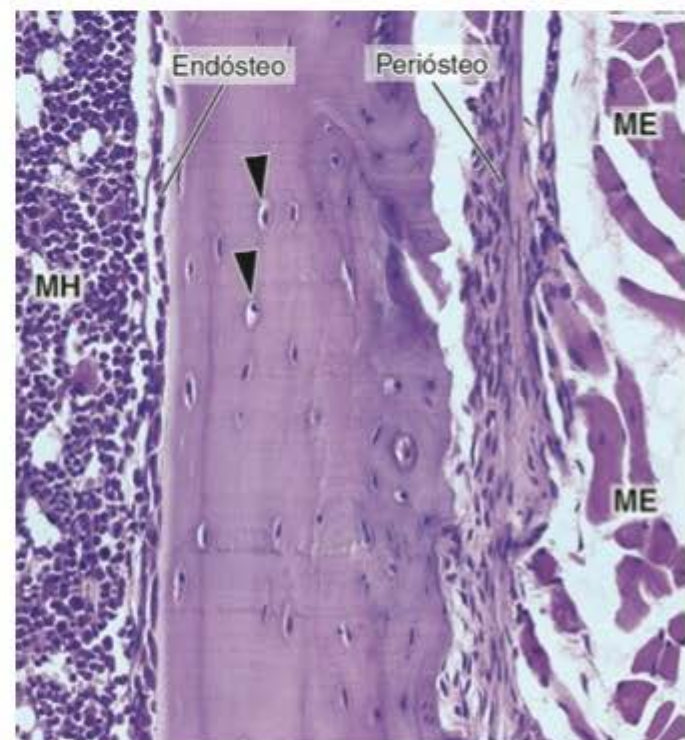
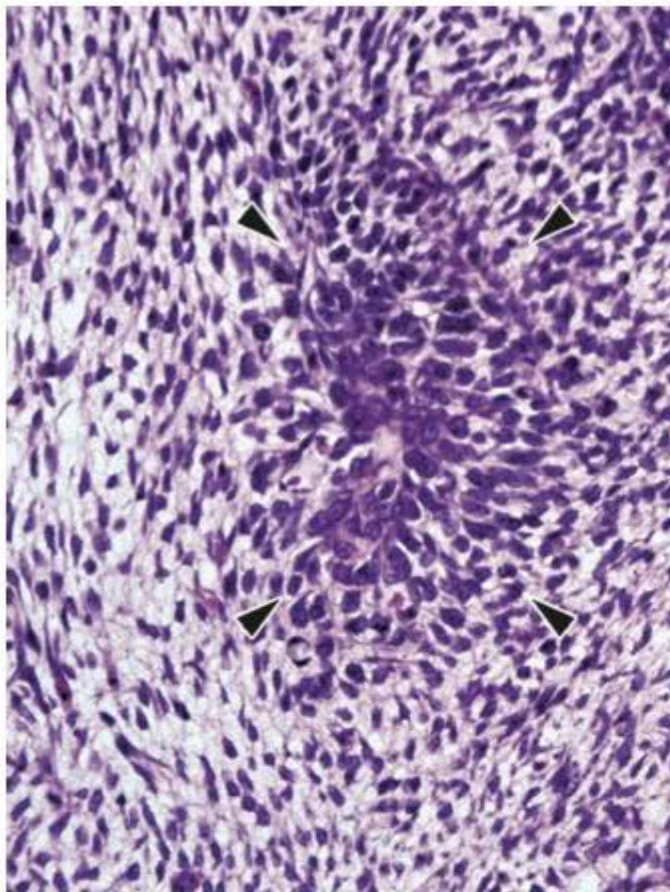
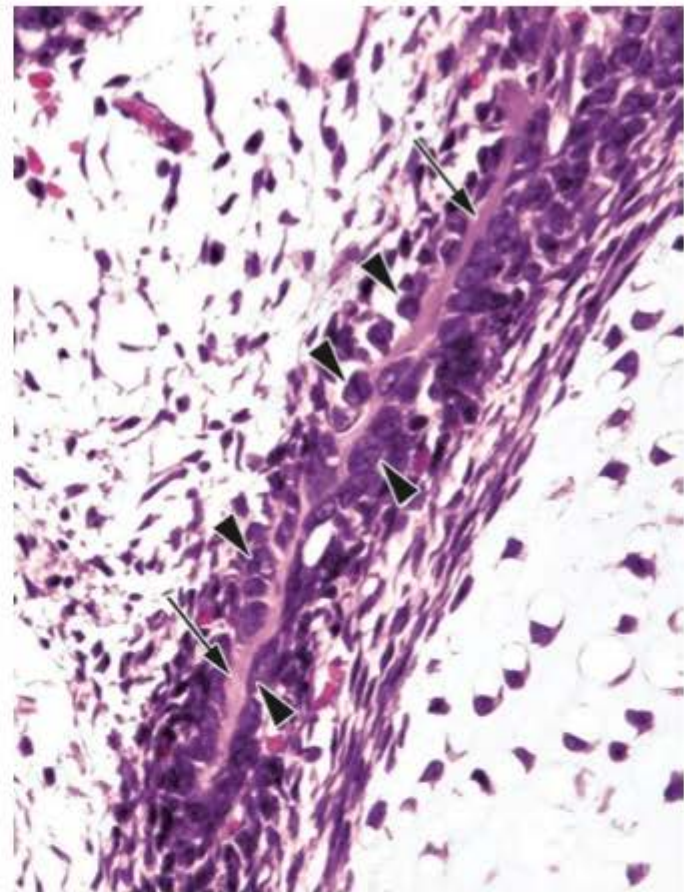
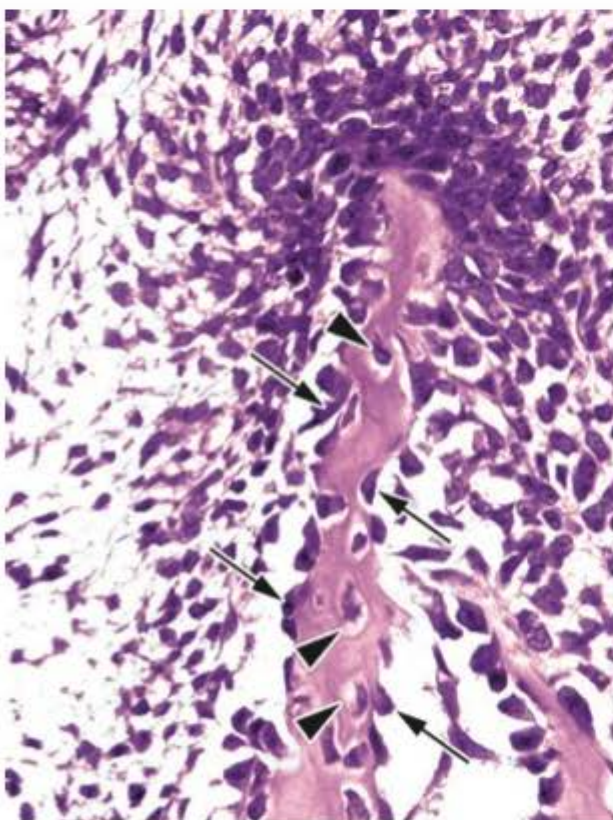
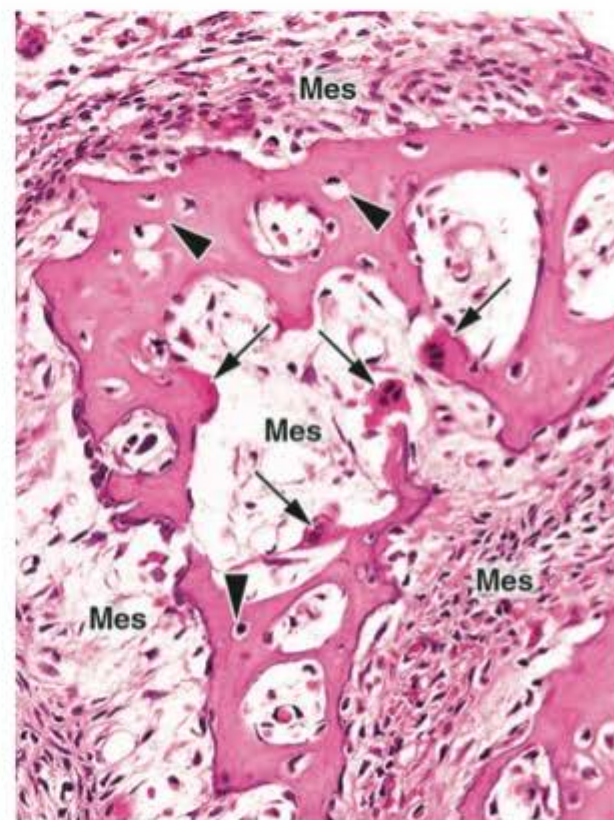
A1.1 Corte de fígado corado pela associação dos corantes hematoxilina e eosina (HE). Esta coloração revela o citoplasma (C) corado principalmente por eosina, que, dependendo da célula, varia de alaranjado ou rosa até vermelho. O citoplasma, pela sua afinidade pelos corantes ácidos, como a eosina, é considerado "acidófilo" ou "eosinófilo". Os núcleos (N) e os nucléolos (Nu) são corados em azul arroxeado pela hematoxilina. Essas estruturas são chamadas de "basófilas" devido a sua afinidade por corantes básicos. A hematoxilina se comporta como um corante básico. Os espaços claros entre as células representam vasos sanguíneos. (HE. Médio aumento.)

A1.2 Corte de cartilagem hialina. O citoplasma de suas células (chamadas de condrócitos) quase não é visível devido a sua retração durante o processamento do corte. A matriz extracelular que envolve as células é fortemente basófila (Mb) enquanto a matriz extracelular em locais mais afastados dos condrócitos (Ma) é acidófila. Os núcleos de células na periferia da cartilagem são basófilos. (HE. Médio aumento.)

A1.3 Epitélio simples colunar de intestino delgado. O corte foi tratado pela técnica de ácido periódico-Schiff (PAS), que revela mucinas em cor magenta. Este epitélio contém células chamadas caliciformes, secretoras de muco. Sua secreção, acumulada no citoplasma em forma de cálice, é demonstrada pelo PAS (*pontas de seta*). Seus núcleos (*setas*) formam a base deste cálice. Observe os núcleos de outras células do epitélio e do tecido conjuntivo frouxo subjacente ao epitélio. Esses núcleos são basófilos (foram corados pela hematoxilina) e têm diferentes formas e graus de coloração. A superfície das células contém muitas moléculas de glicoproteínas que constitui o glicocálice, visível sob a forma de faixa corada pelo PAS (Gli). (Grande aumento. PAS-hematoxilina.)

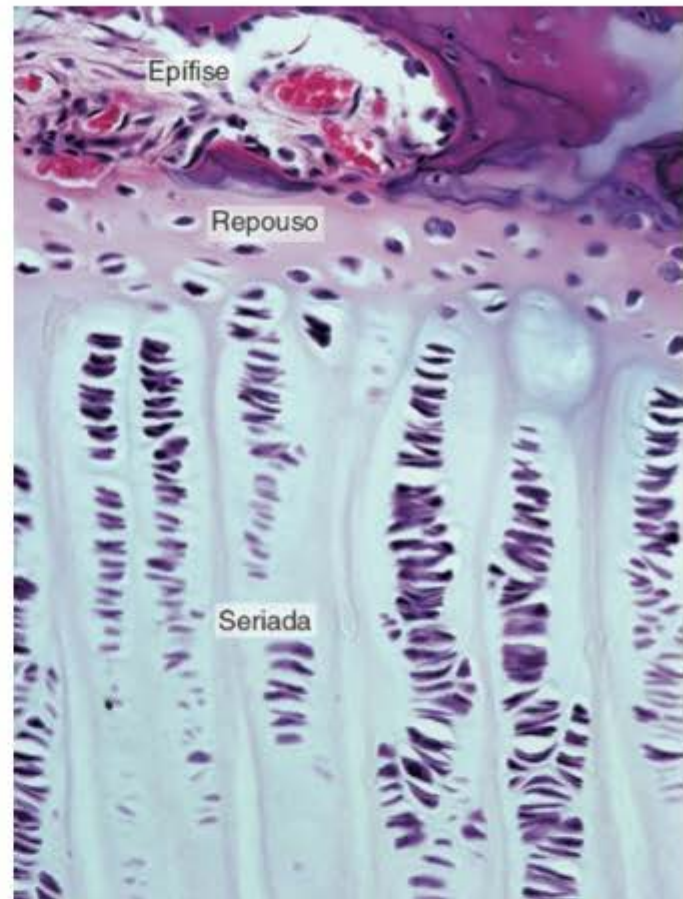
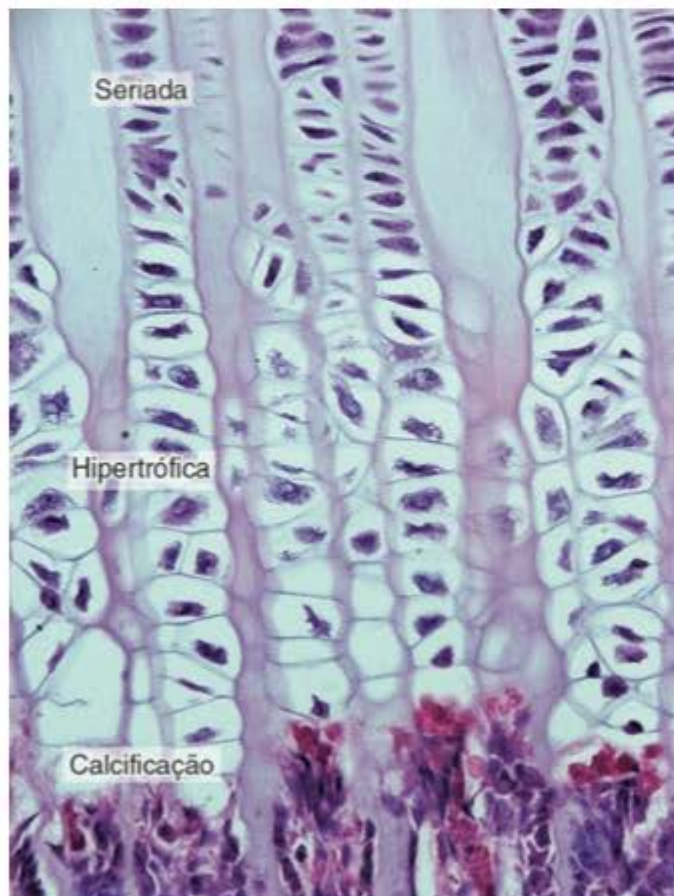
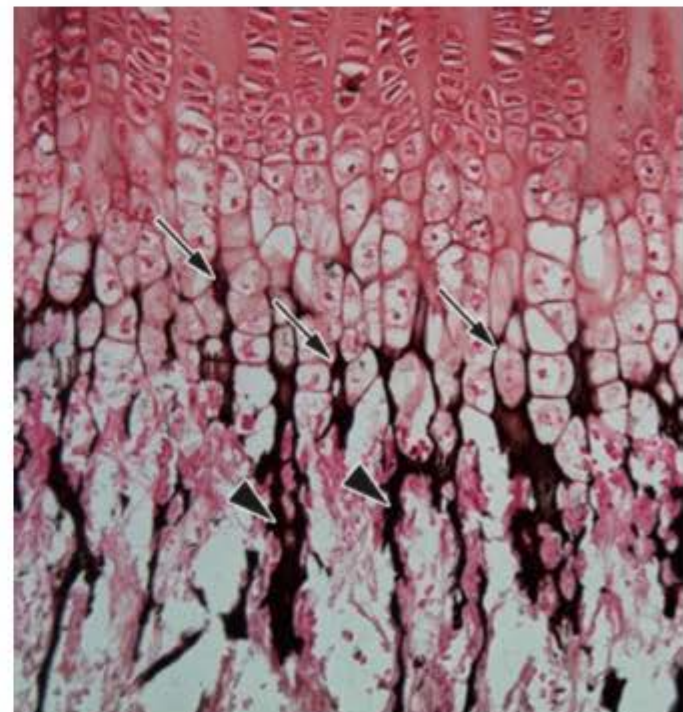
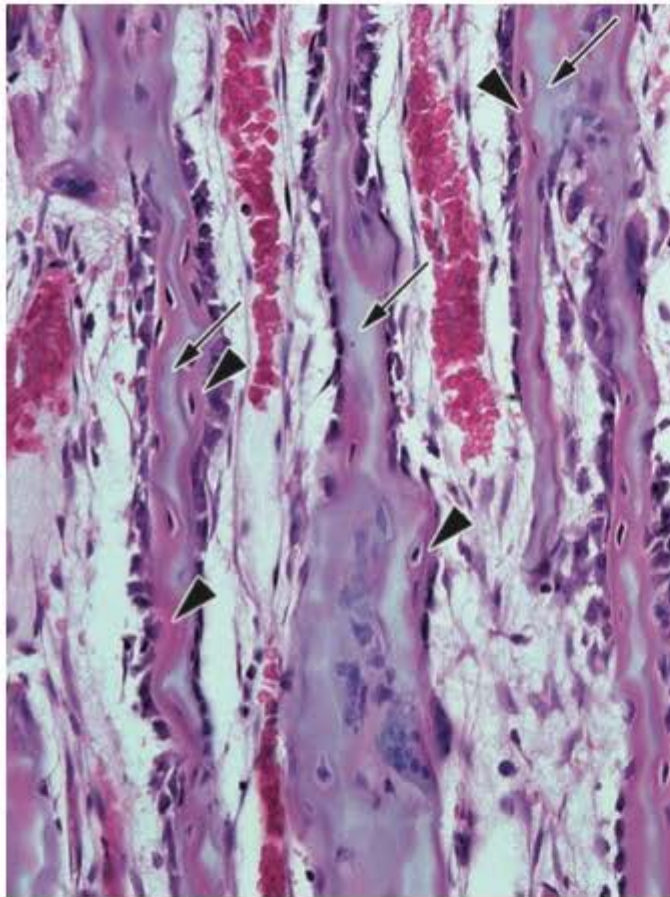
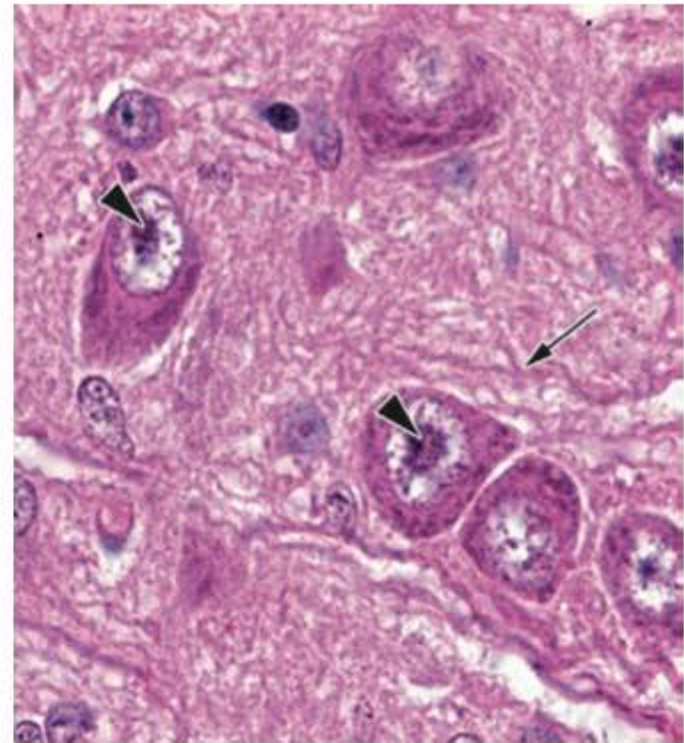
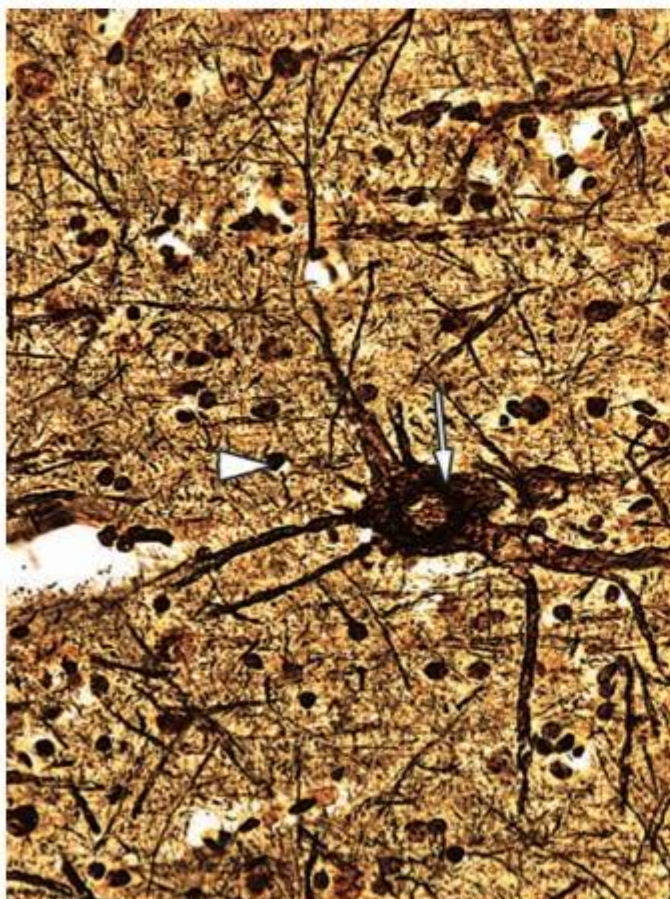
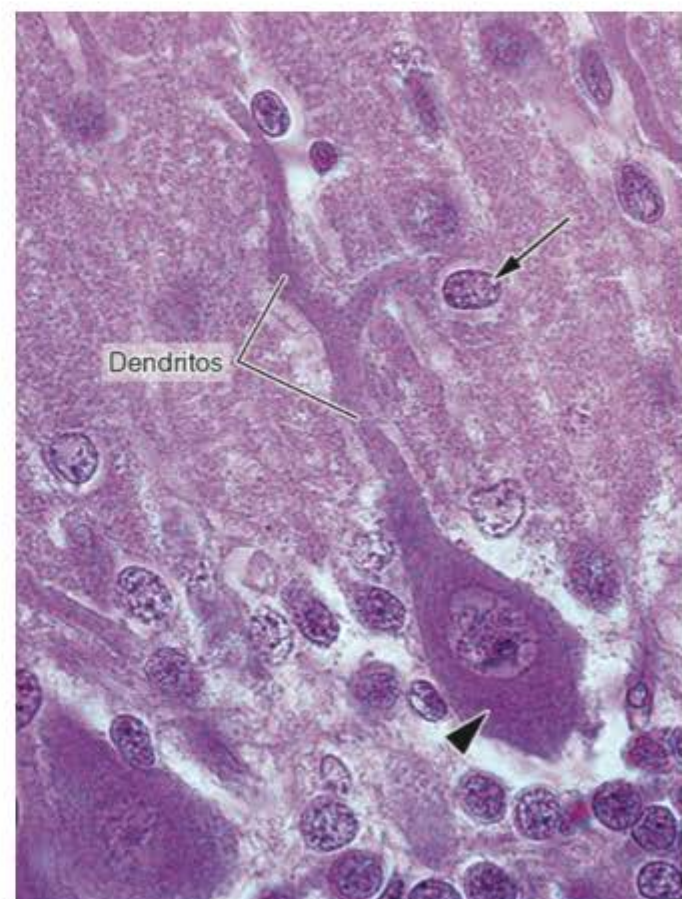
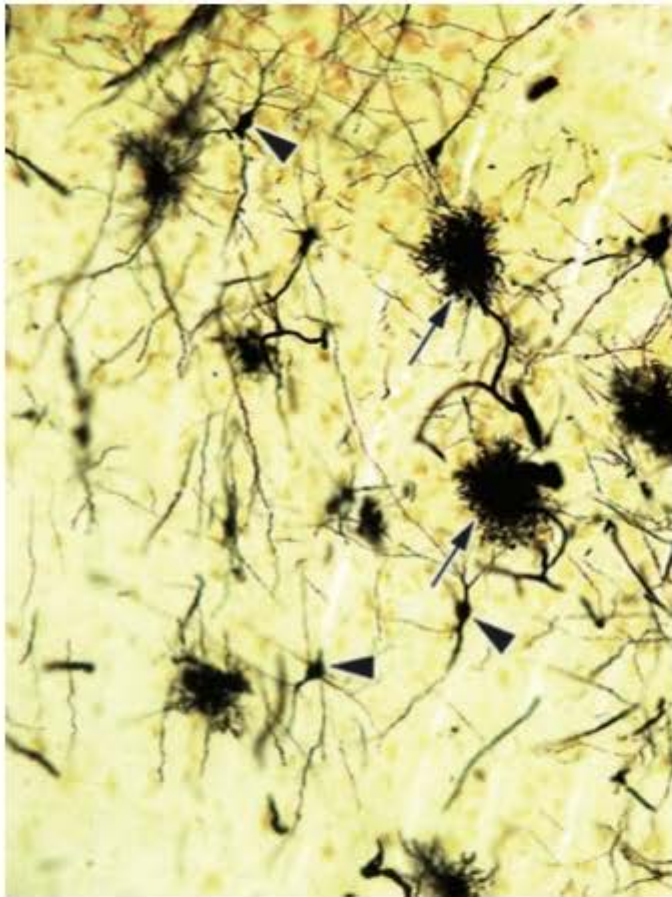
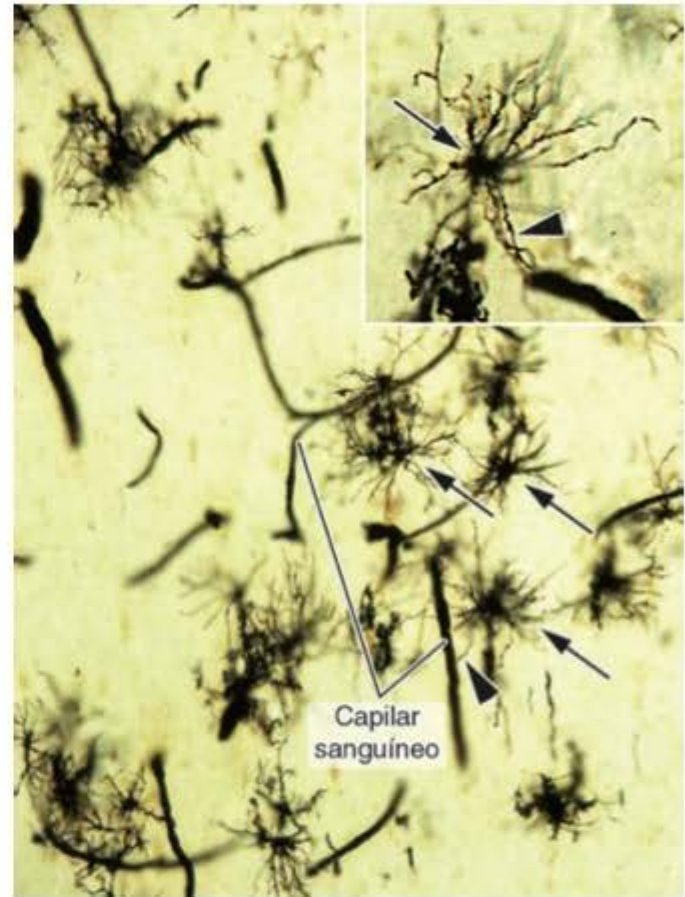
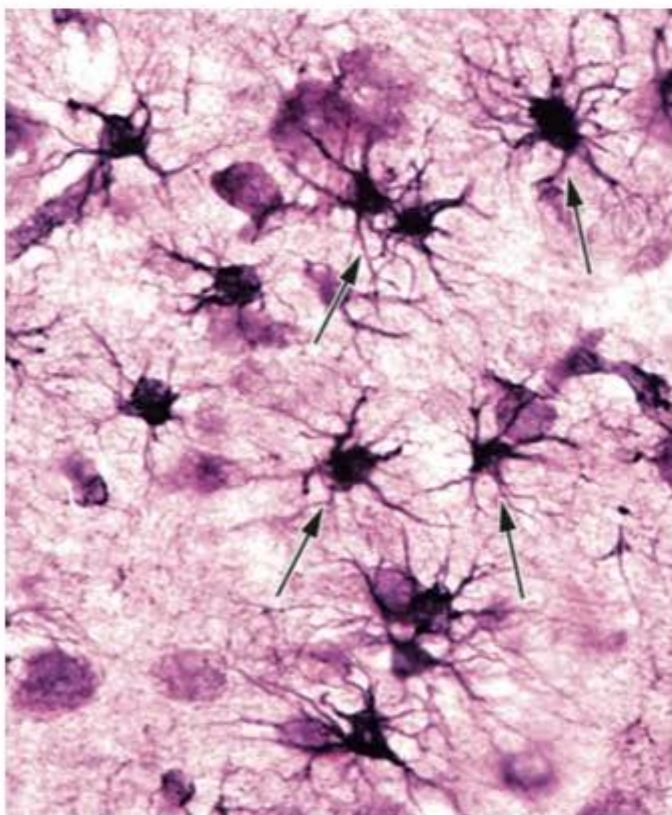
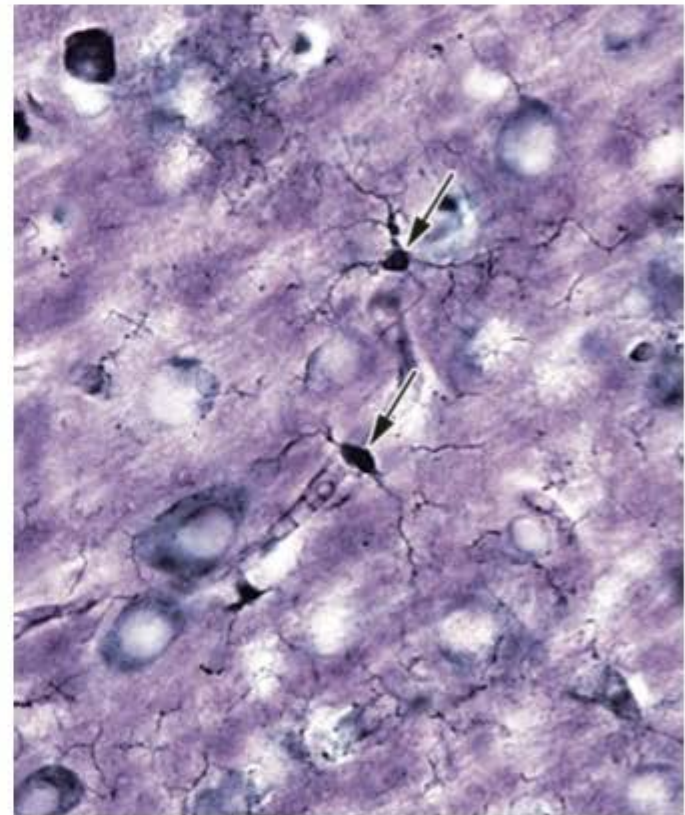
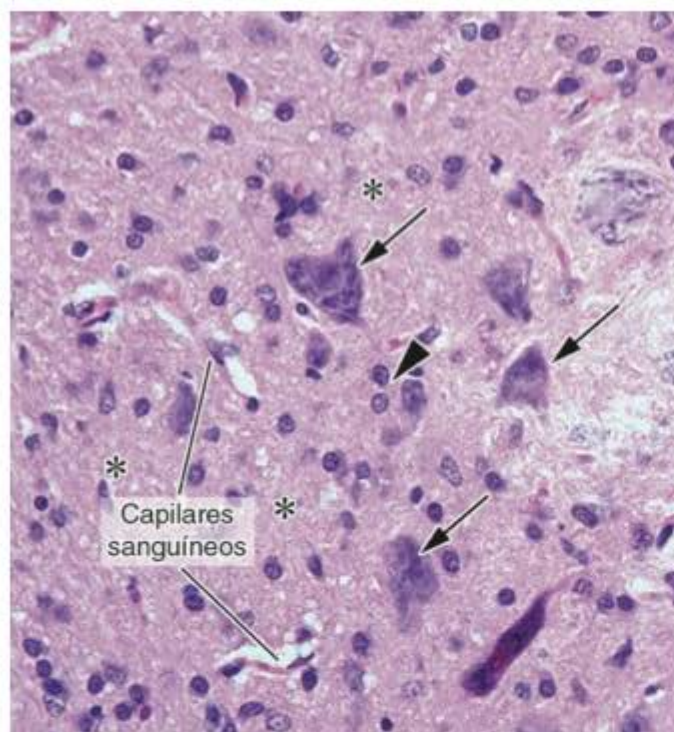
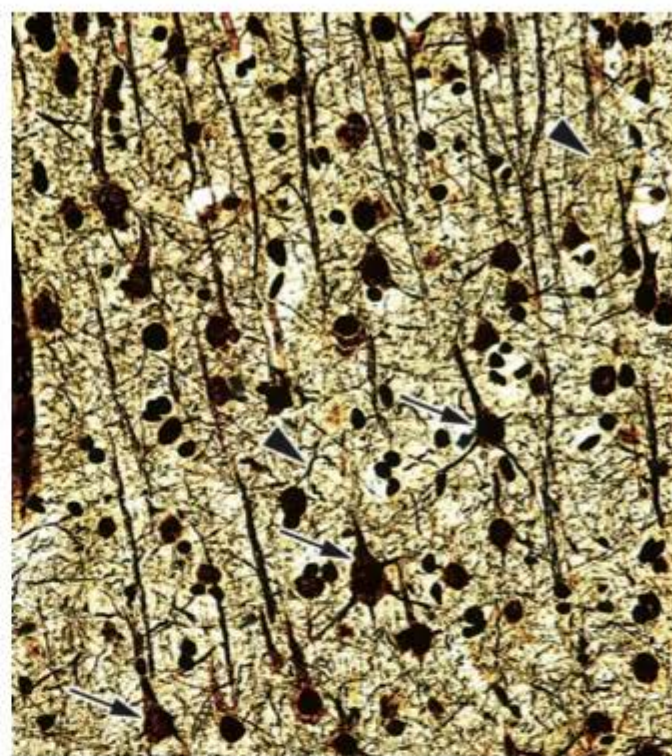
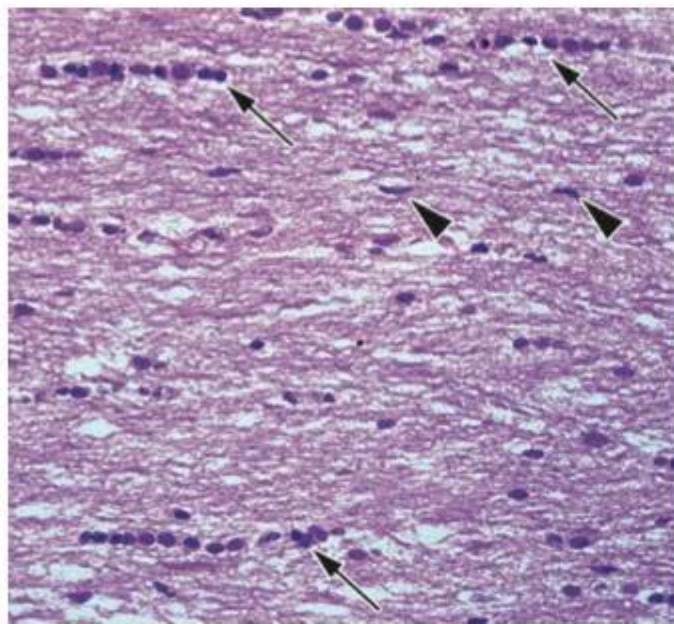
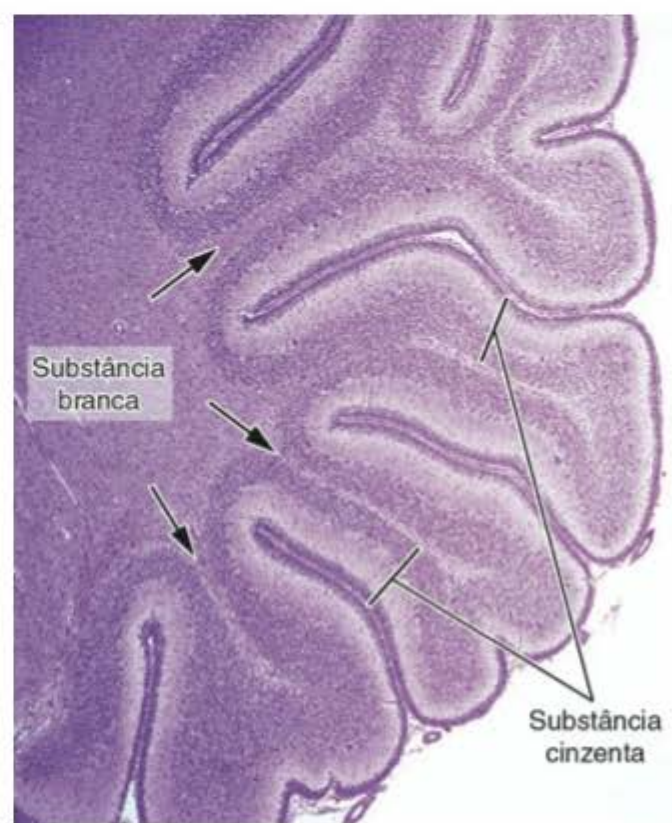
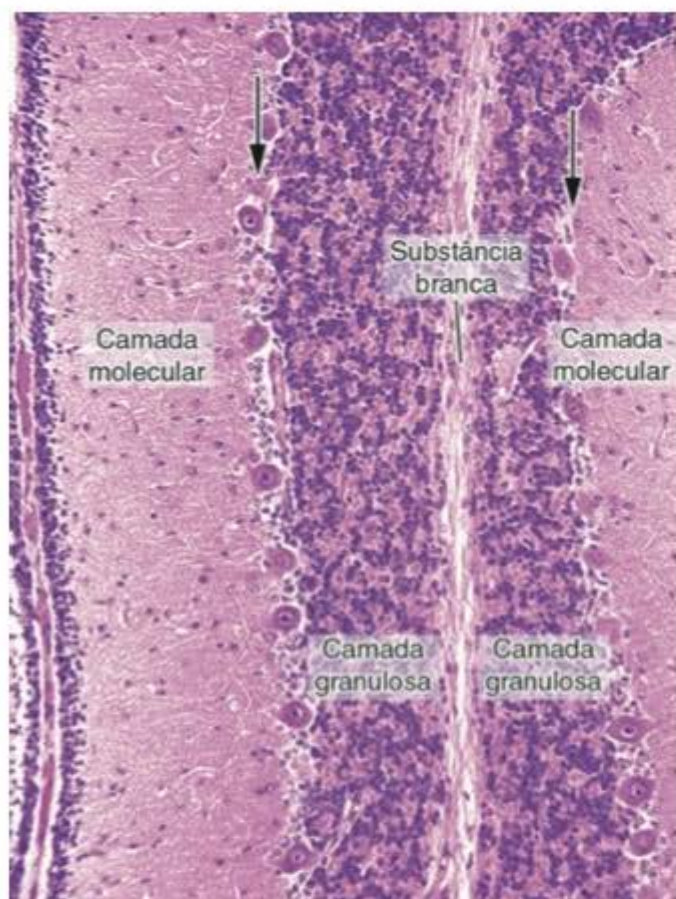
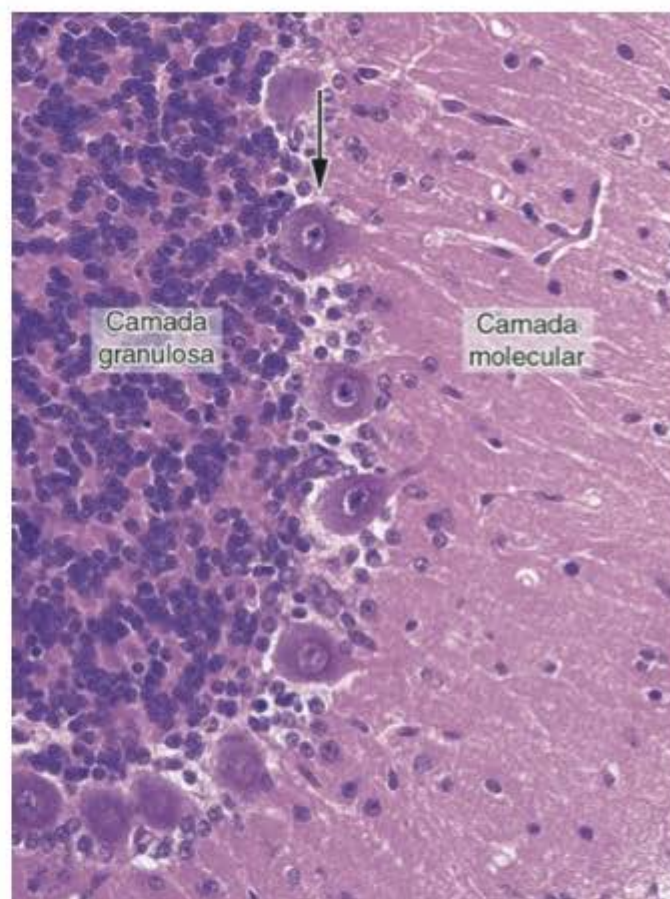
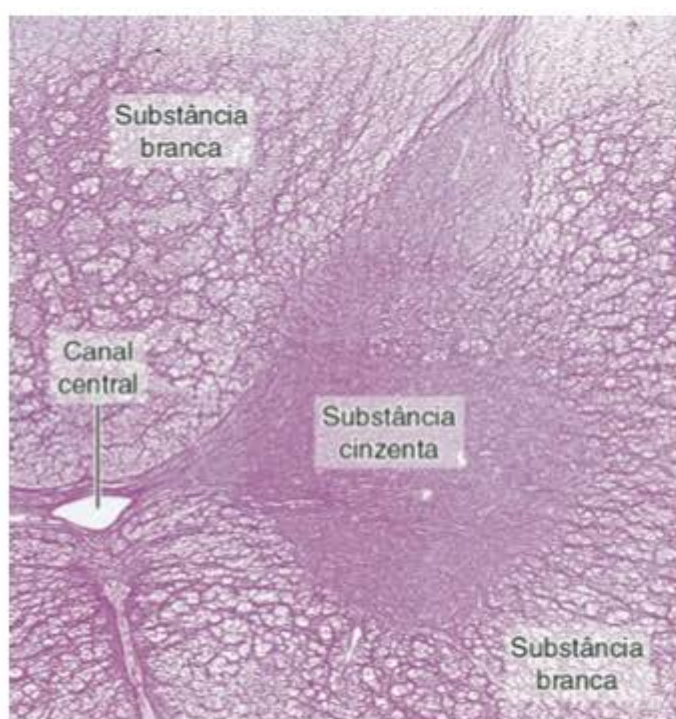
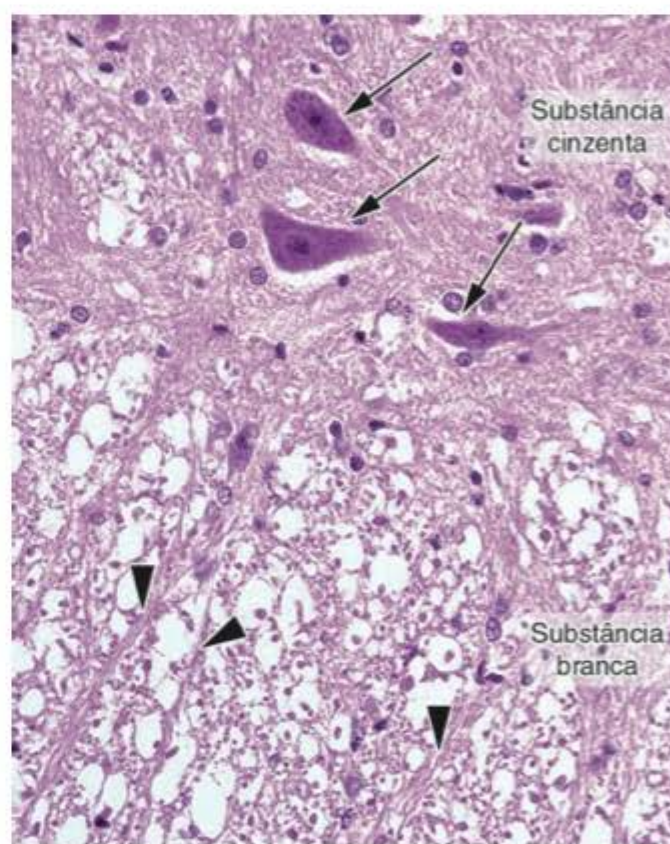
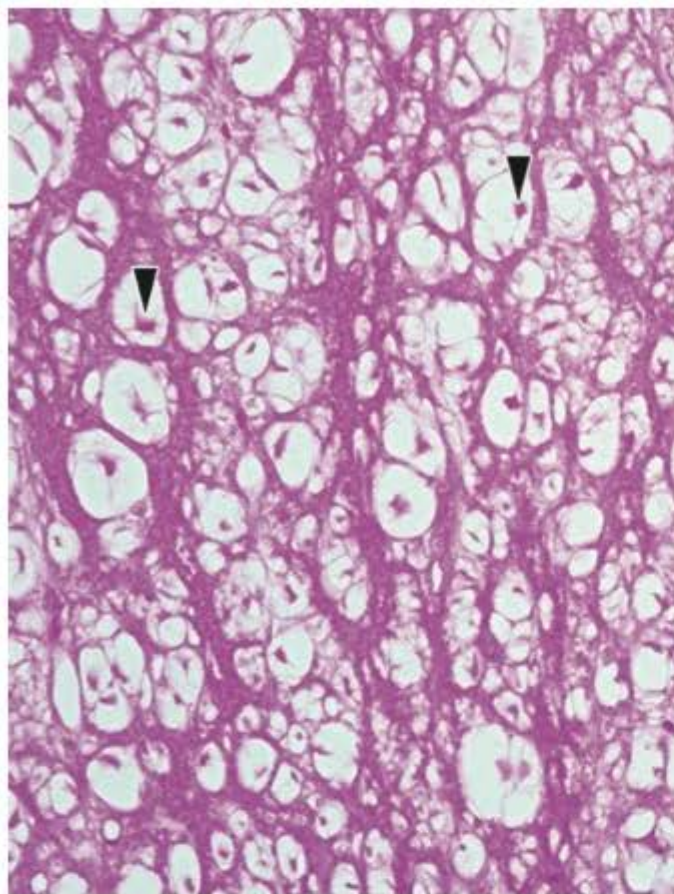
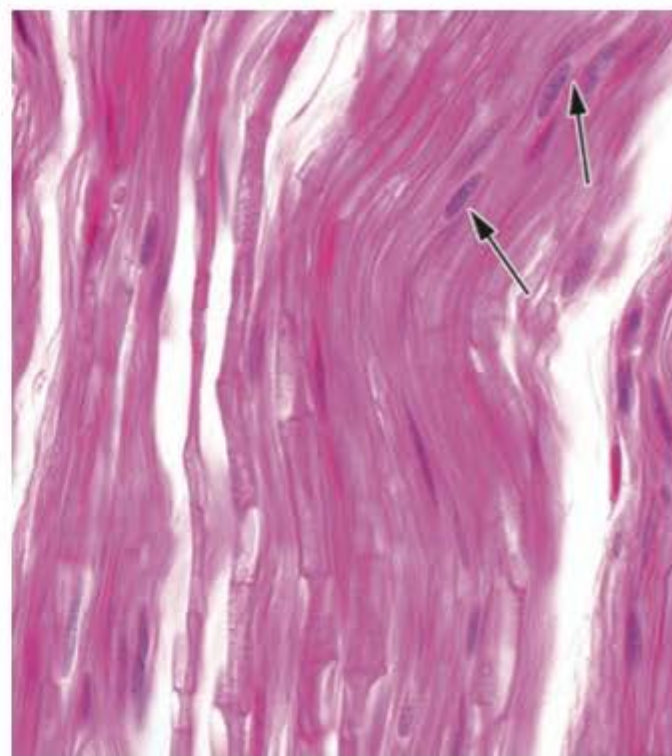
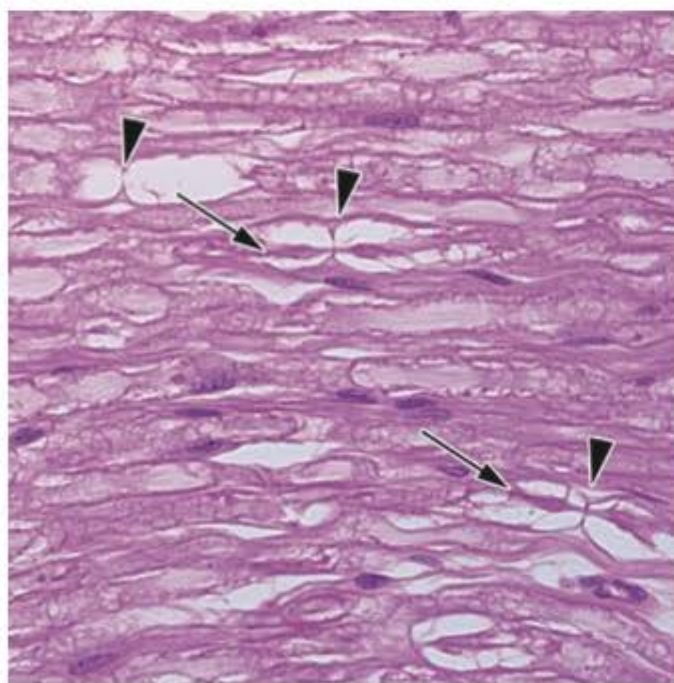
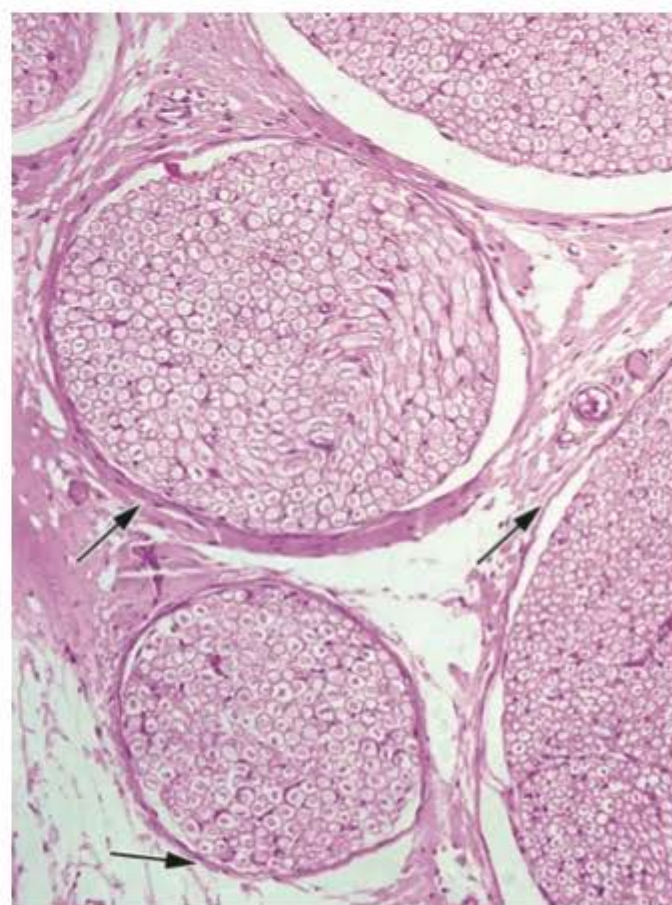
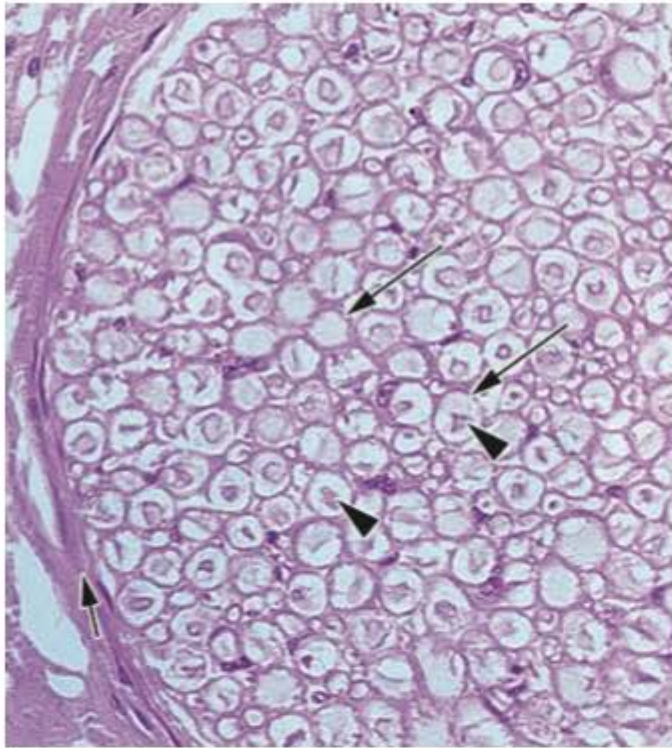
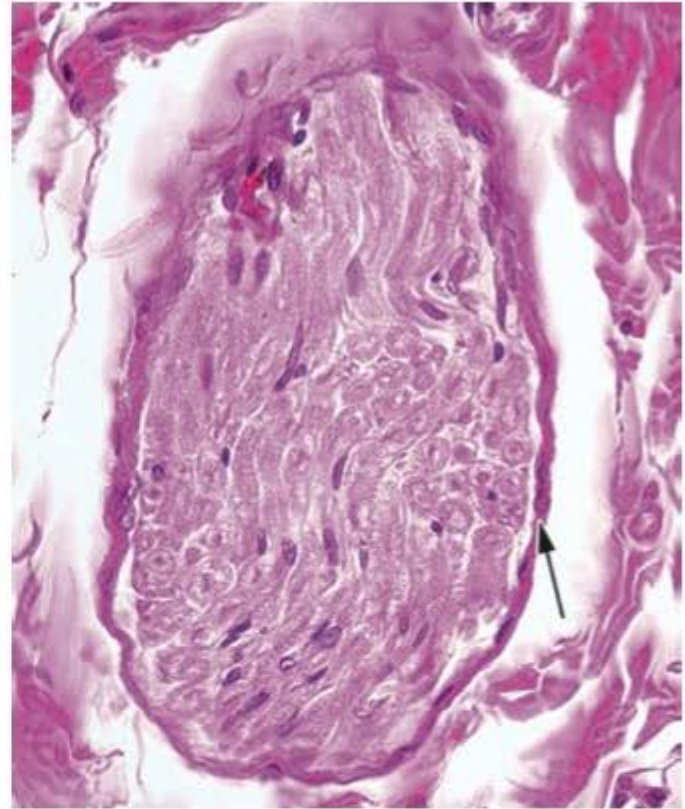
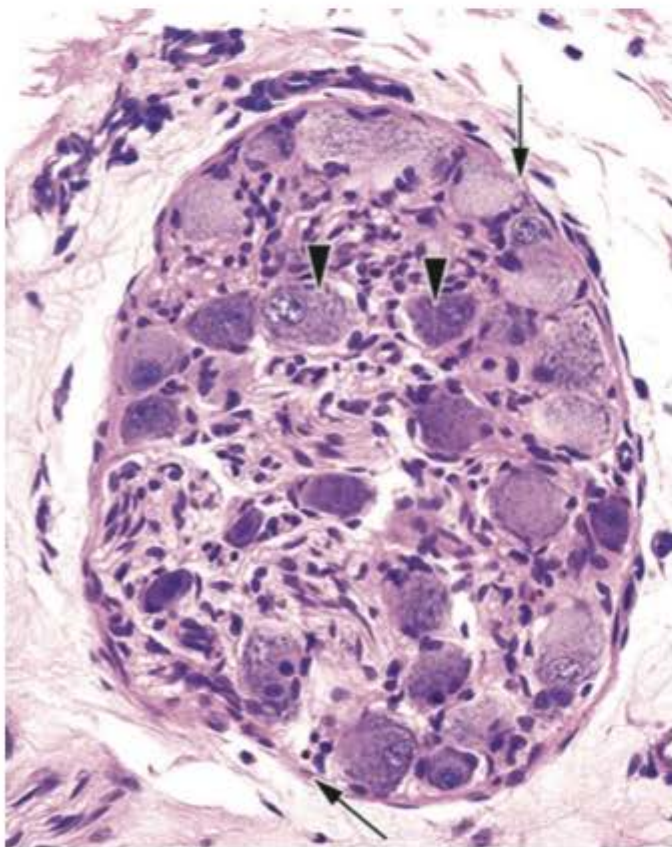
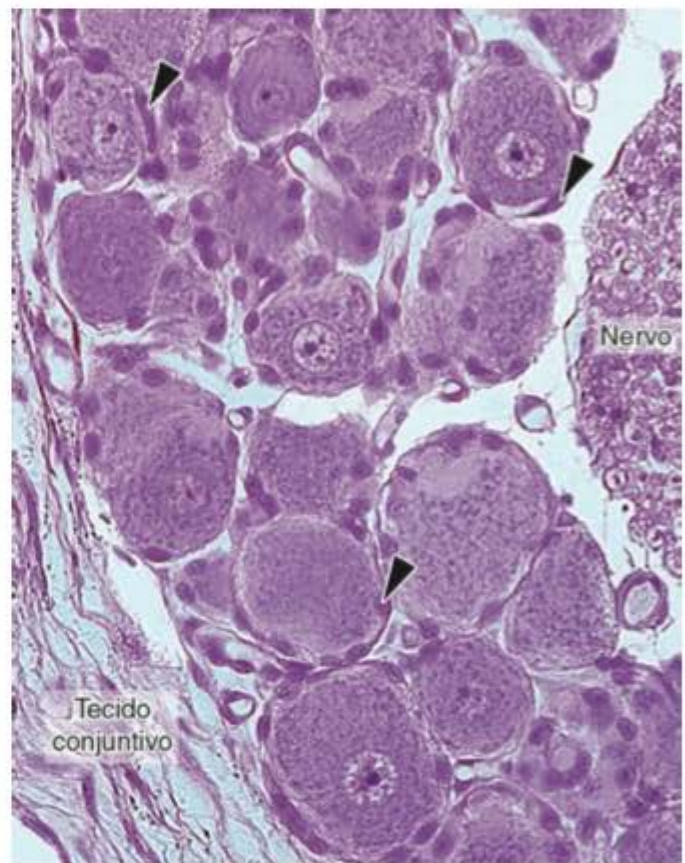
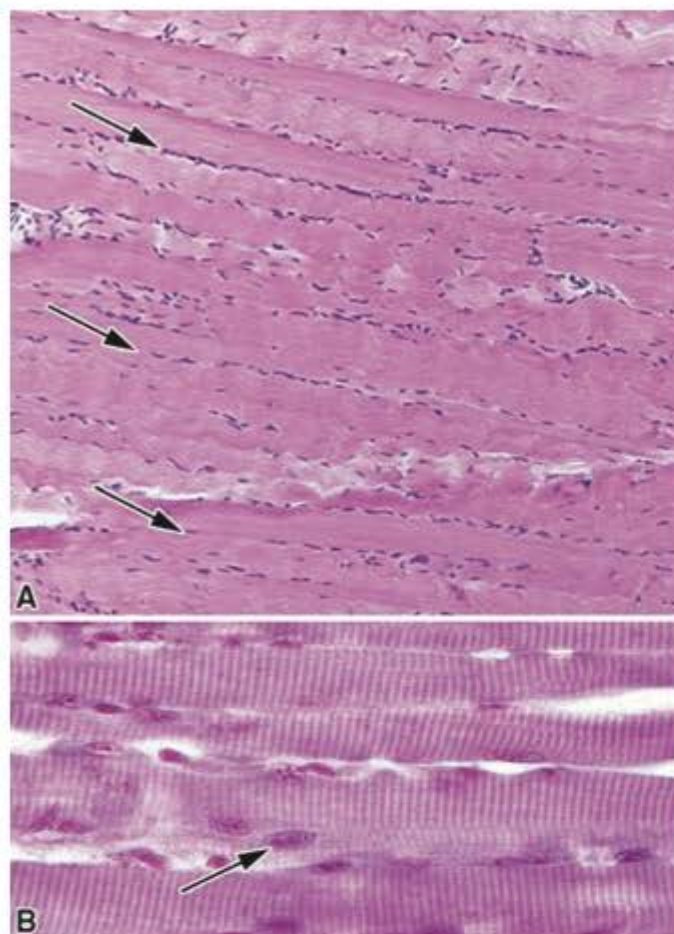
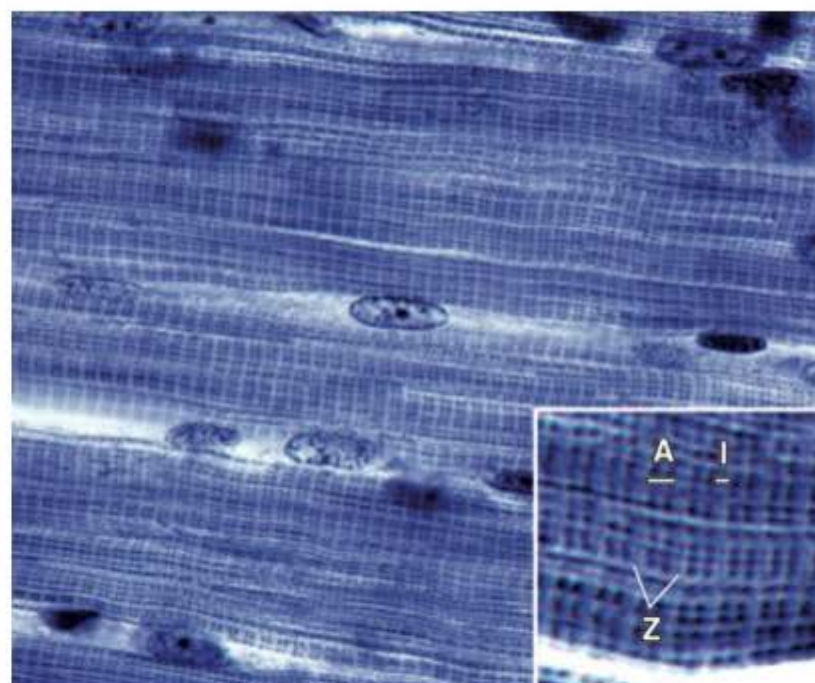
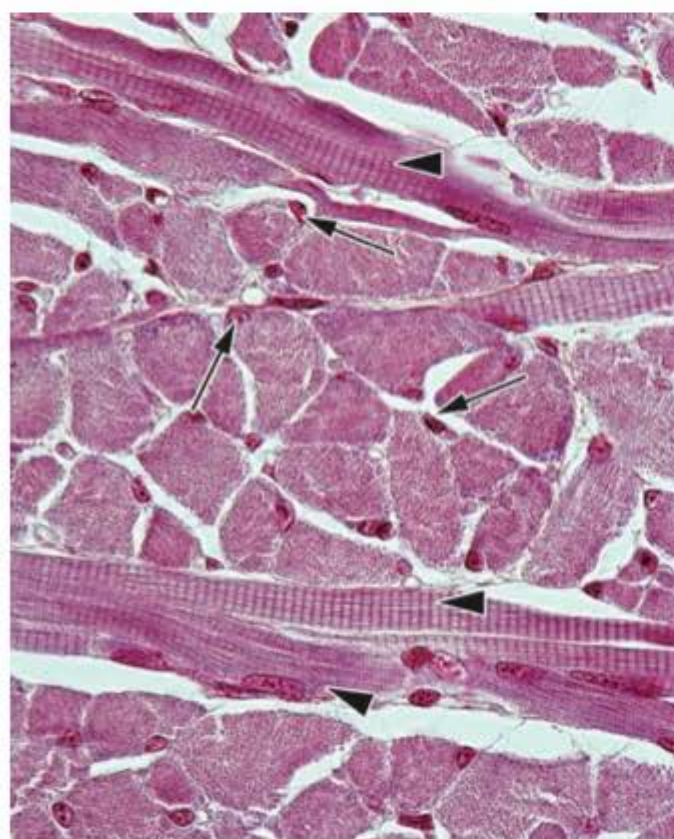
A2.1 Na maioria das vezes, como no caso da Figura A1.1, os limites entre as células não podem ser visualizados. Neste **epitélio simples colunar** de uma vesícula biliar, os limites entre suas células (*seta*) é bem observado. Este epitélio é constituído de uma única camada de células colunares cujos núcleos são elípticos. O epitélio repousa sobre uma camada de tecido conjuntivo frouxo. (HE. Grande aumento.)

A2.2 As células que têm grande atividade de síntese de macromoléculas costumam ter muito ergastoplasma (retículo endoplasmático granuloso) no seu citoplasma. O ergastoplasma é basófilo, por conter muito RNA, 1 e é uma estrutura basófila. Neste corpo celular de um neurônio o ergastoplasma é visto como manchas de diversos tamanhos e formas coradas pela hematoxilina (*setas*). N = núcleo. Nu = nucléolo. (HE. Grande aumento.)

A2.3 Células polarizadas. Em muitas células glandulares, como é o caso das que constituem os ácinos do pâncreas, o ergastoplasma se situa na base das células (E) e os grãos de secreção na porção apical das células (S). Uma das células que constituem o ácino central está destacada. (HE. Grande aumento.)

A2.4 Grãos de secreção (S) acumulados na porção apical de células de ácinos pancreáticos. (HE. Grande aumento.)

A2.5 Os complexos de Golgi (G) são muito desenvolvidos nas células epiteliais que revestem o ducto do epidídimo. Estas organelas podem ser observadas após tratamento dos tecidos por técnica que resulta na precipitação de metais sobre elas. Vários núcleos foram retocados para mais bem indicar sua posição. (Aoyama. Médio aumento.)

A2.6 Mitocôndrias em forma de bastonetes (M) são vistas em grande quantidade na porção basal de células que constituem túbulos renais. (Hematoxilina fosfotúngstica. Grande aumento.)

A3.1 Núcleos: cromatinas densa e frouxa. A coloração da cromatina possibilita a distinção de núcleos que se coram menos e são denominados **núcleos de cromatina frouxa** (*pontas de seta*) e de núcleos muito corados, que são chamados **núcleos de cromatina densa** (*setas*). Nesta imagem de um corte de fígado, os hepatócitos geralmente têm núcleos de cromatina frouxa e as células endoteliais têm núcleos de cromatina densa. (HE. Médio aumento.)

A3.2 Núcleos: cromatinas densa e frouxa. Certos tipos de célula, como, por exemplo, os linfócitos habitualmente contêm **núcleos de cromatina condensada** (*setas*). Compare com as células denominadas células reticulares (*pontas de seta*) que têm **núcleos de cromatina frouxa**. Algumas células, por exemplo, os fibroblastos, podem apresentar núcleos de cromatina densa ou frouxa, conforme seu estado funcional. (HE. Grande aumento.)

A3.3 Mitose. Alguns tipos de células exibem altas taxas de proliferação. É o caso das células das criptas intestinais mostradas na figura. **A.** Observe pequenos filamentos no interior de um dos núcleos (*ponta de seta*). São cromossomos de um núcleo em prófase. A *seta* aponta uma anáfase. **B.** Metáfase (*ponta de seta*). **C.** As *setas* apontam células em estágio de anáfase. **D.** A *seta* aponta célula em estágio final de telófase. (HE. Grande aumento.)

A4.1 O **epitélio simples pavimentoso** é constituído de uma camada de células achatadas reconhecíveis quase sempre por seus núcleos achatados (*pontas de seta*) e às vezes por seu delgado citoplasma (*setas*). **A.** Revestimento externo da superfície do pulmão, também denominado mesotélio. **B.** Revestimento interno de um vaso sanguíneo, também denominado endotélio. (HE. Médio aumento.)

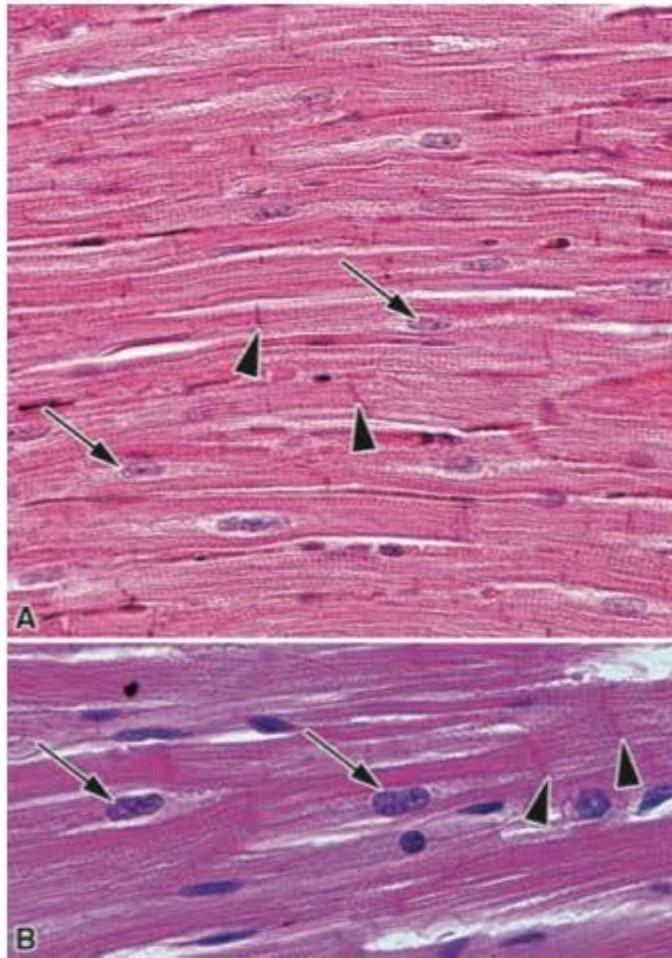
A4.2 Epitélio simples cúbico do plexo corioide, local de produção do líquido cefalorraquidiano. É formado por uma camada de células cuboides com núcleos esféricos. (HE. Grande aumento.)

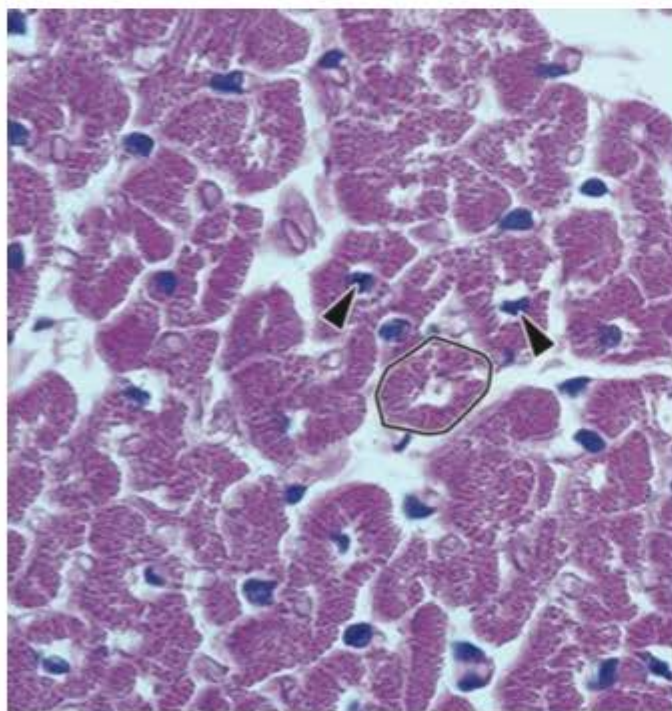
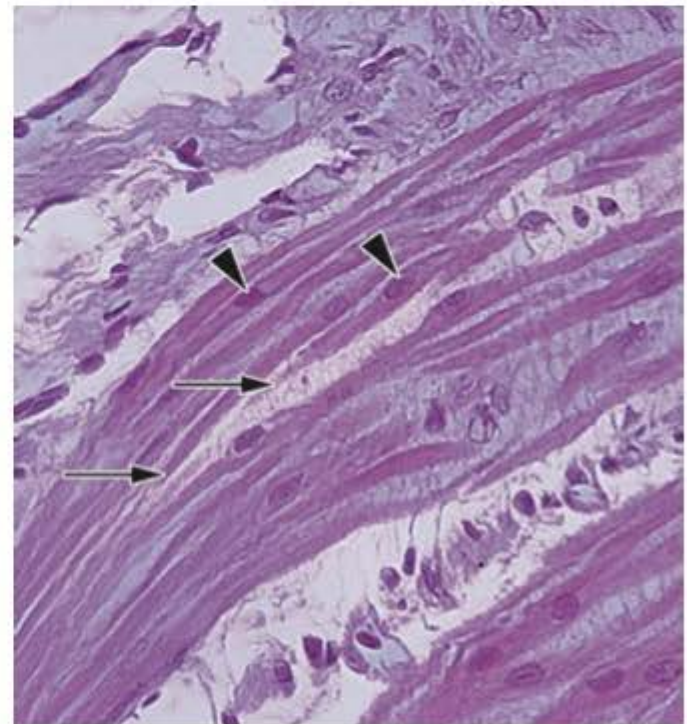
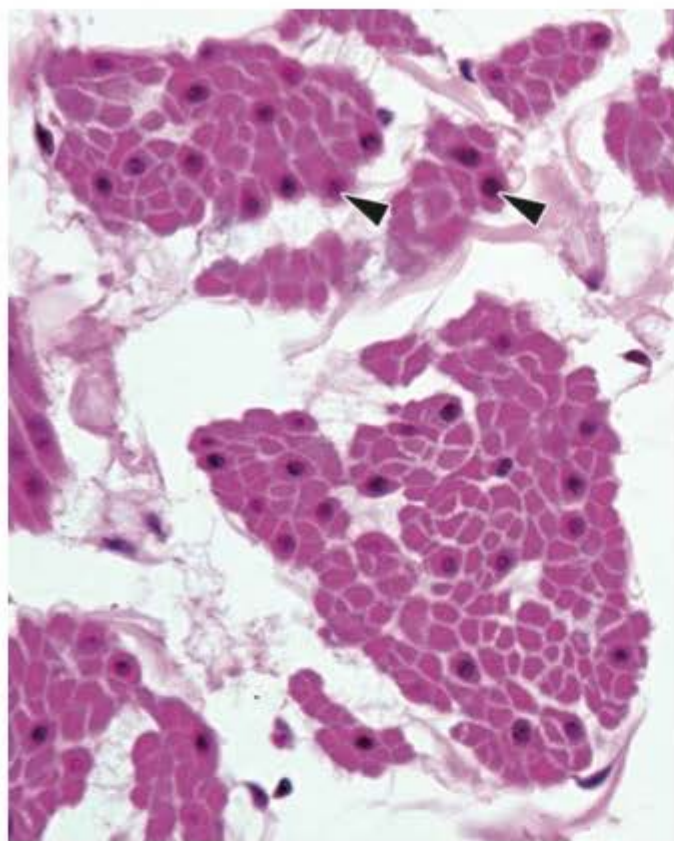
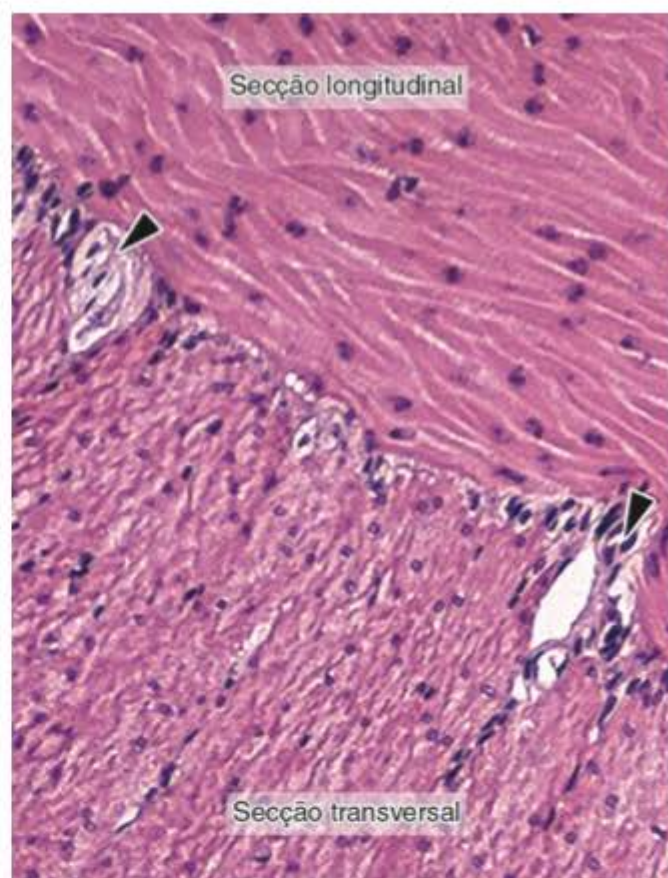
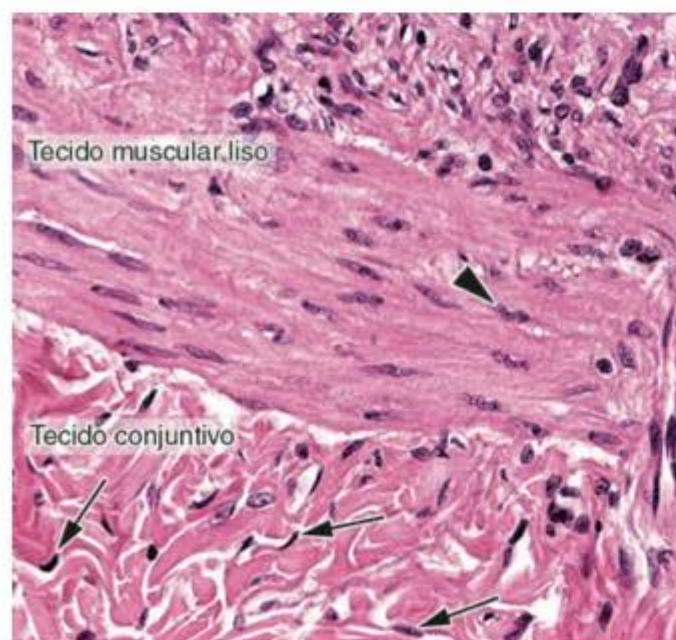
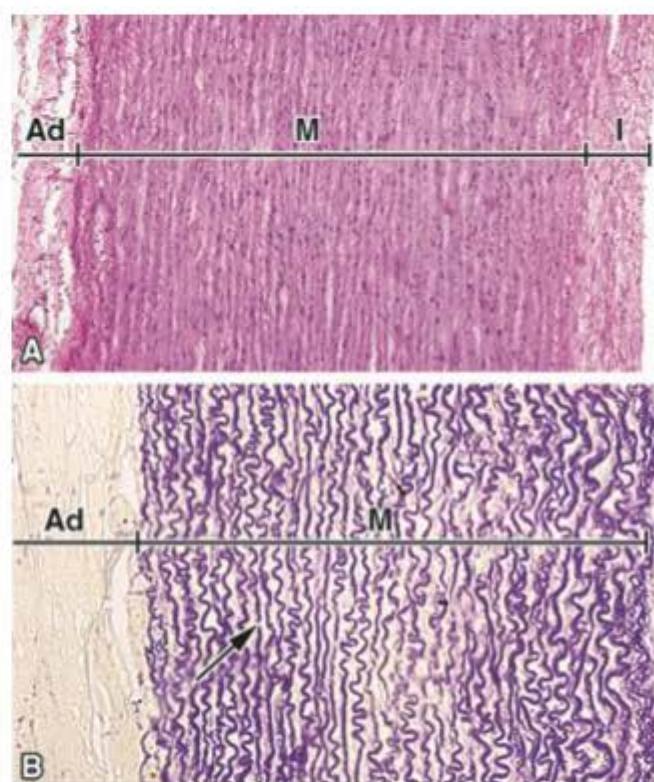
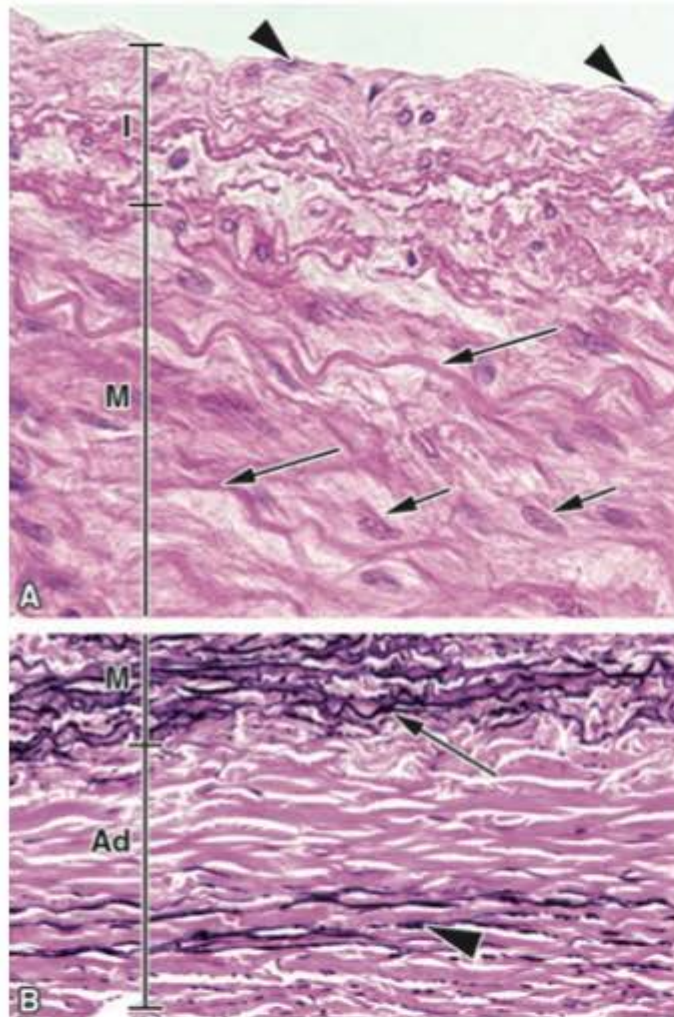
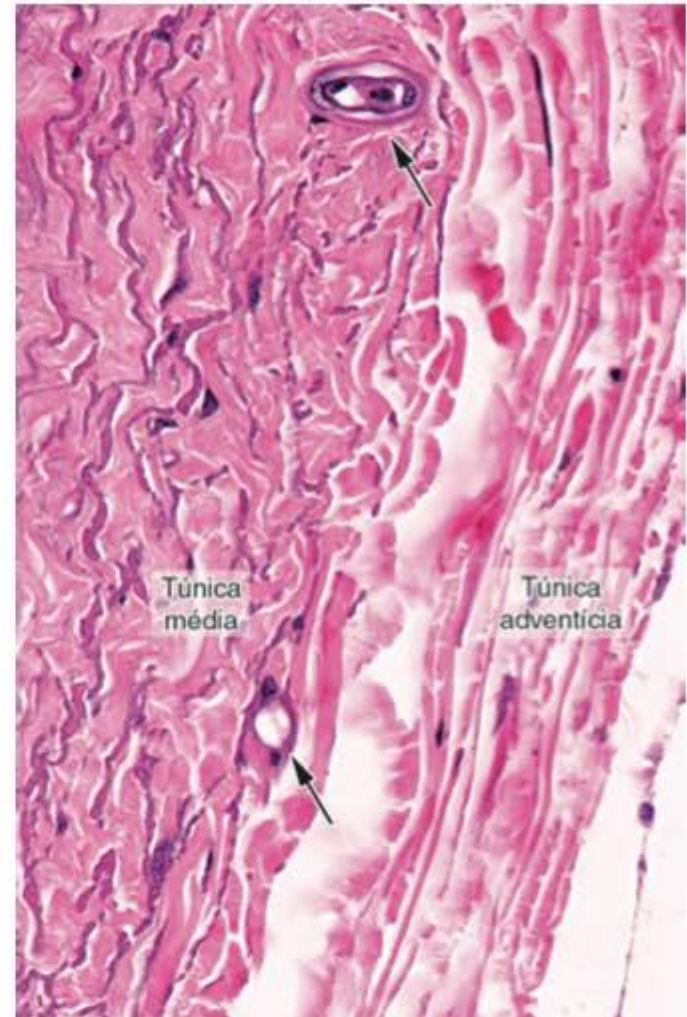
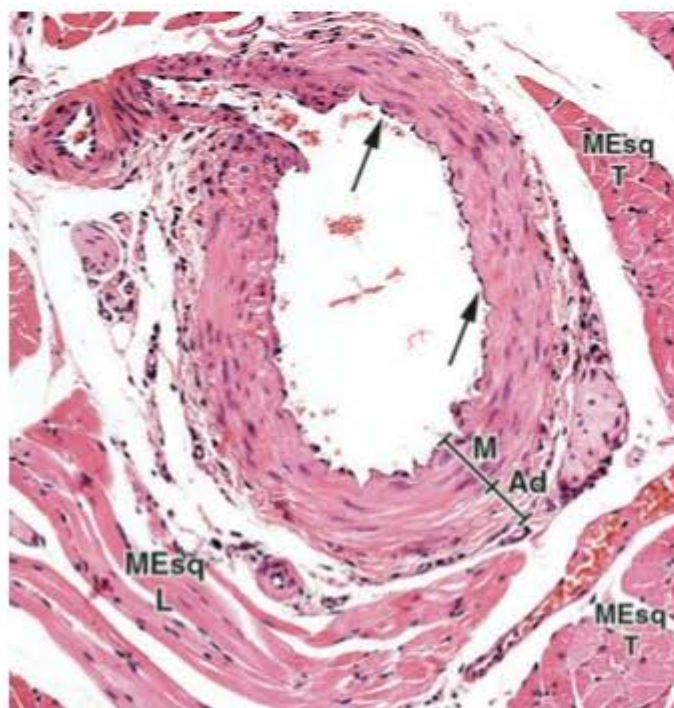
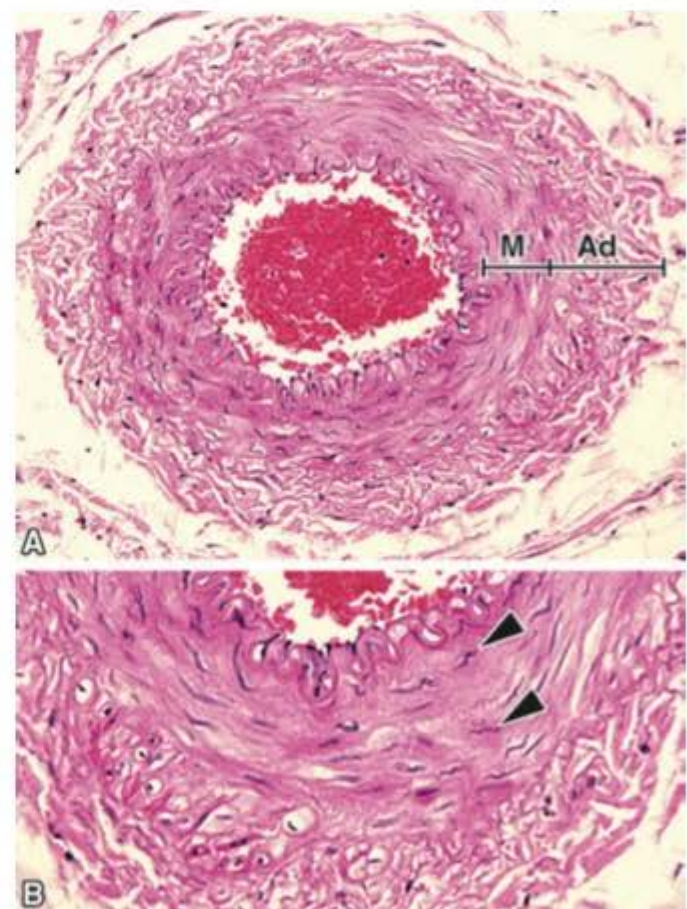
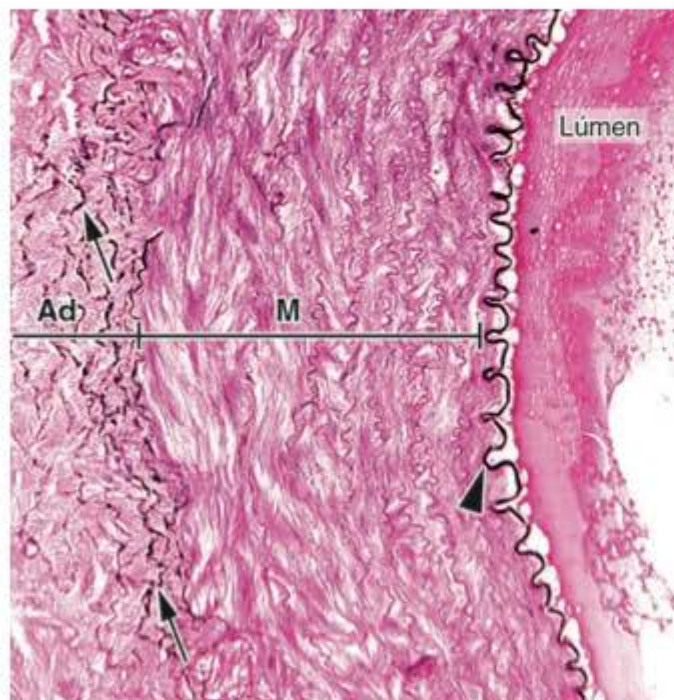
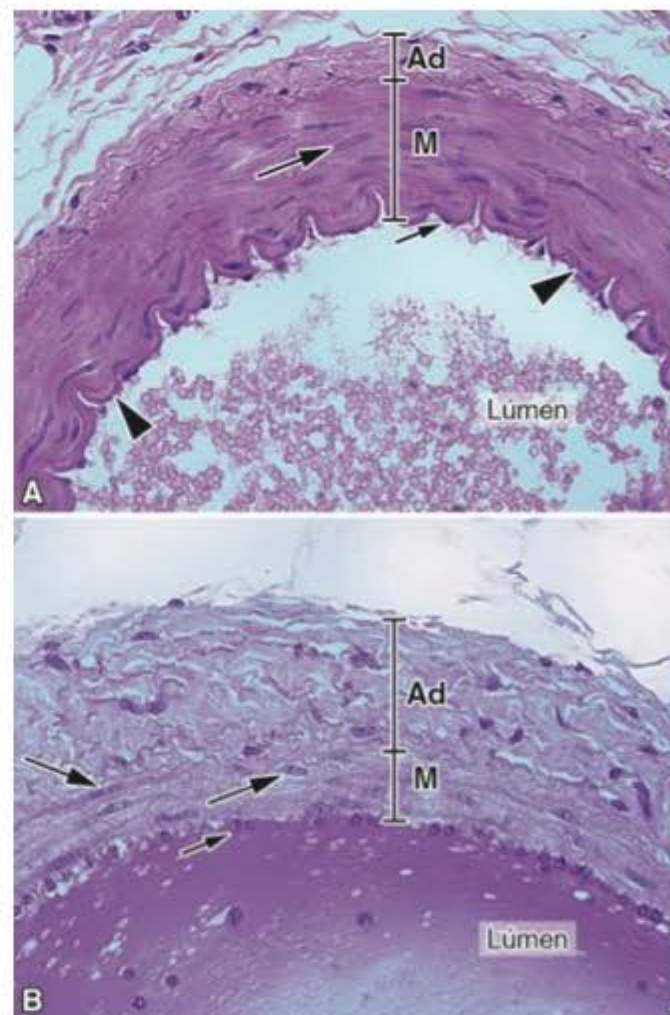
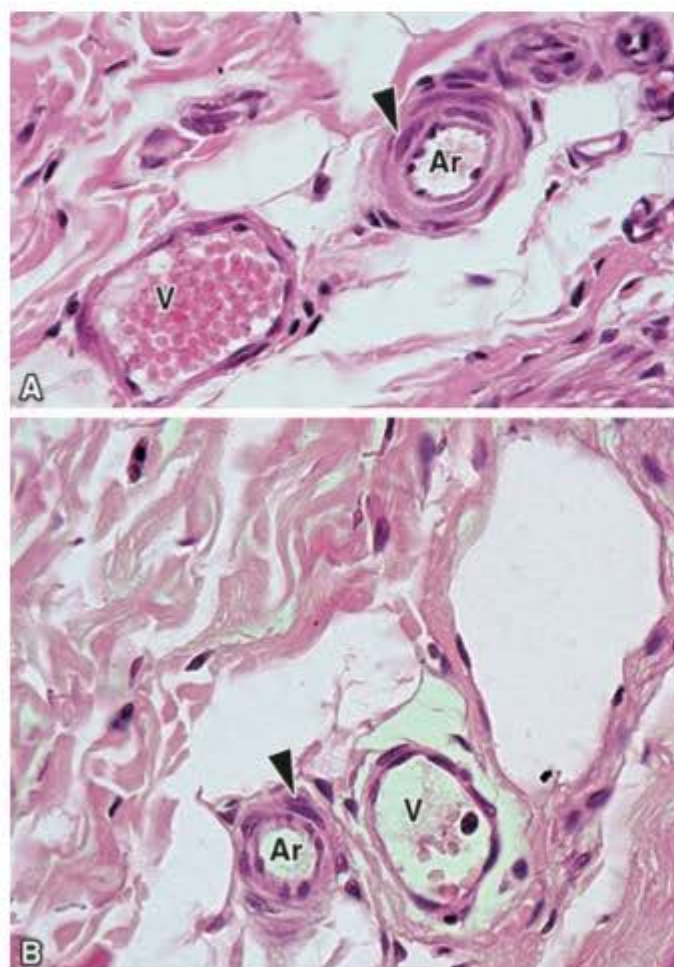
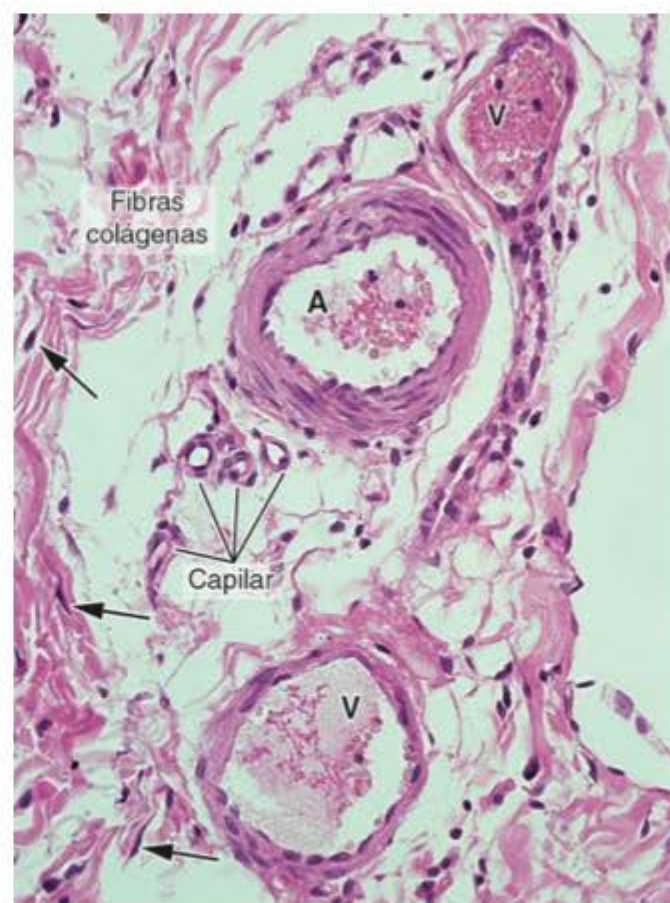
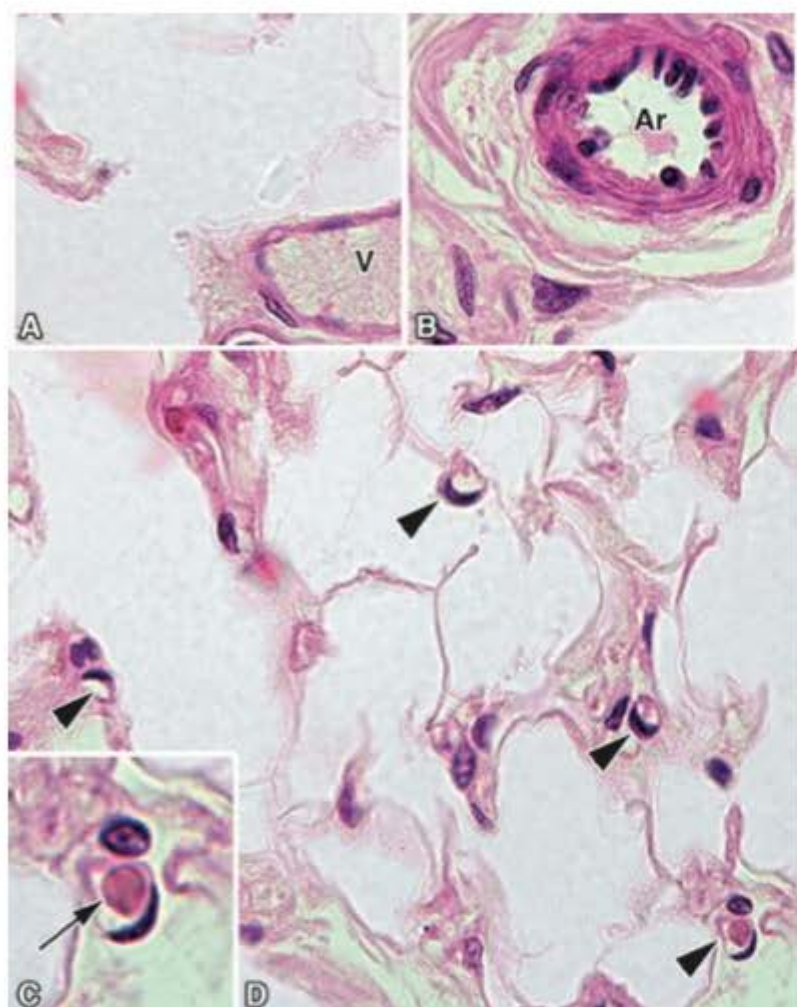
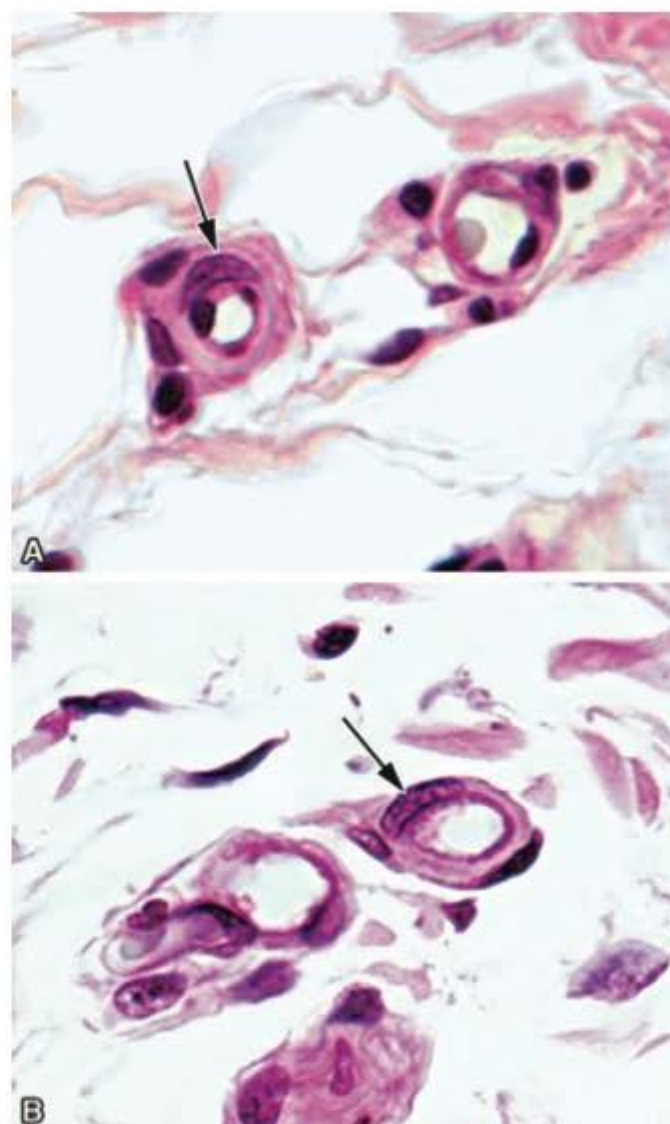
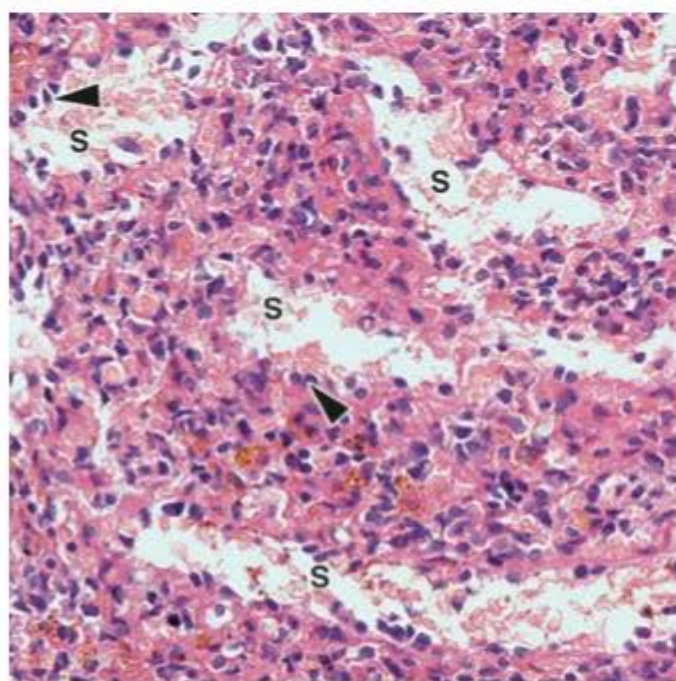
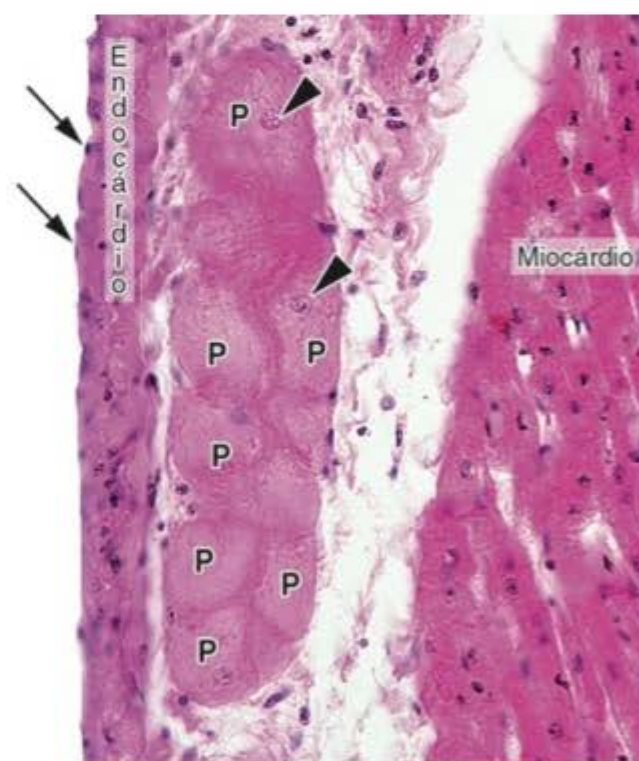
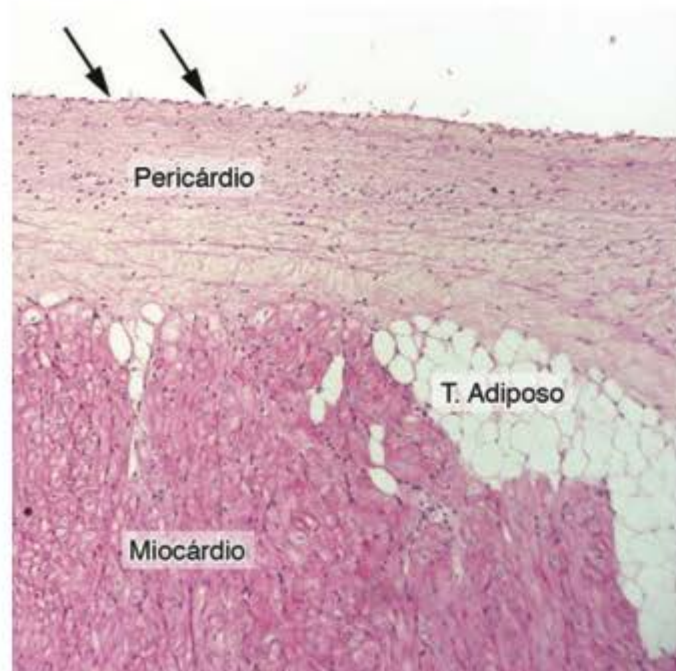
A4.3 Epitélio simples colunar, também denominado prismático ou cilíndrico, formado por uma única camada de células colunares com núcleos elípticos. (HE. Grande aumento.)

A4.4 Epitélio estratificado cúbico/colunar que reveste o ducto excretor de uma glândula salivar. Em vários locais deste epitélio é possível observar duas camadas distintas de núcleos e, portanto, de células (*setas*). (HE. Médio aumento.)

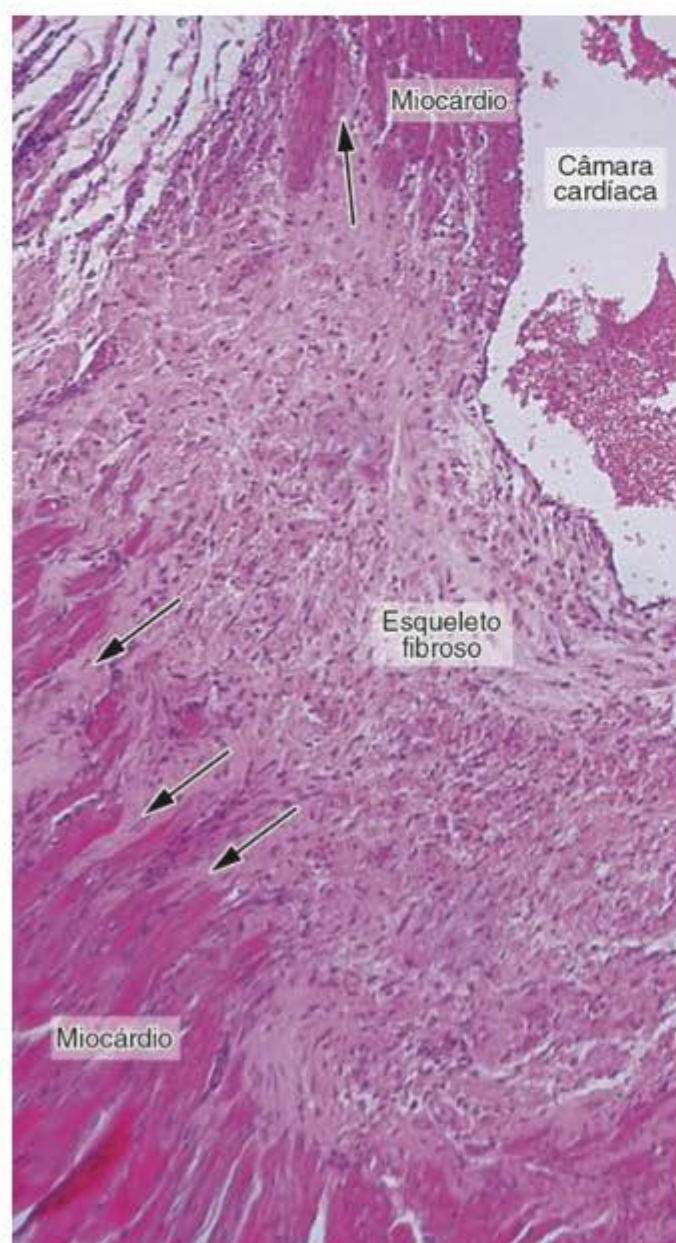
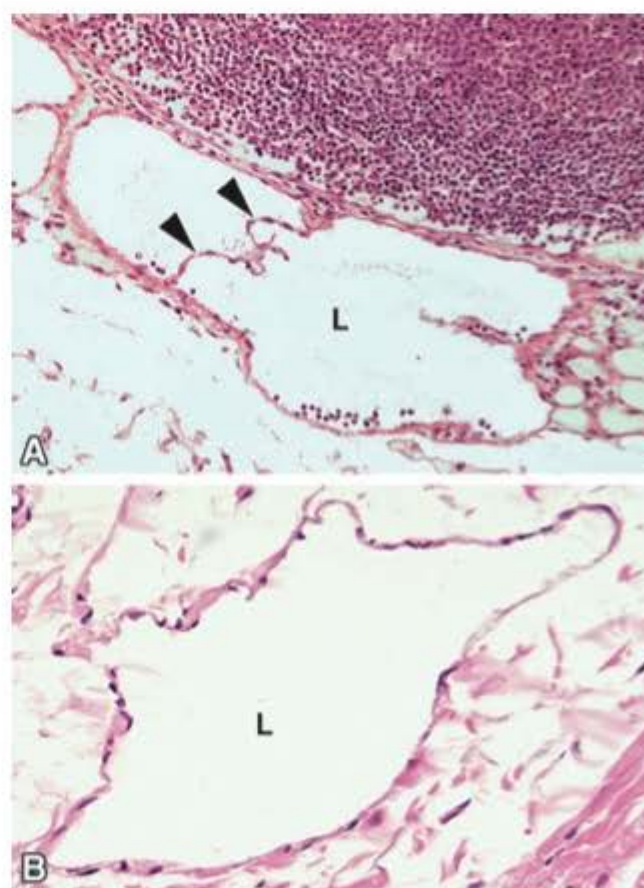
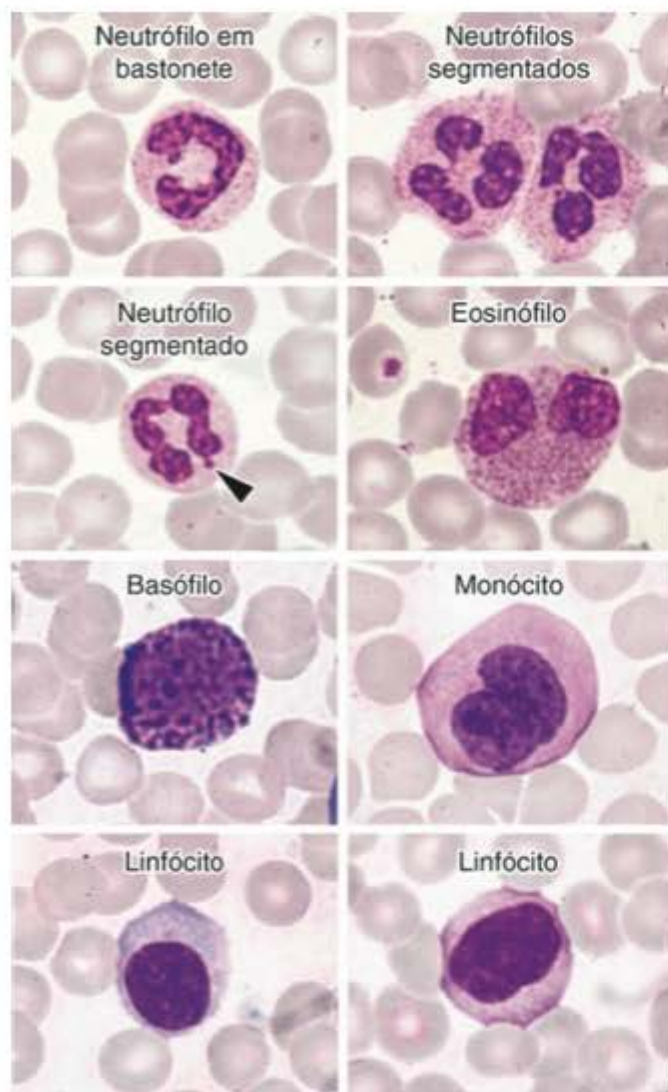
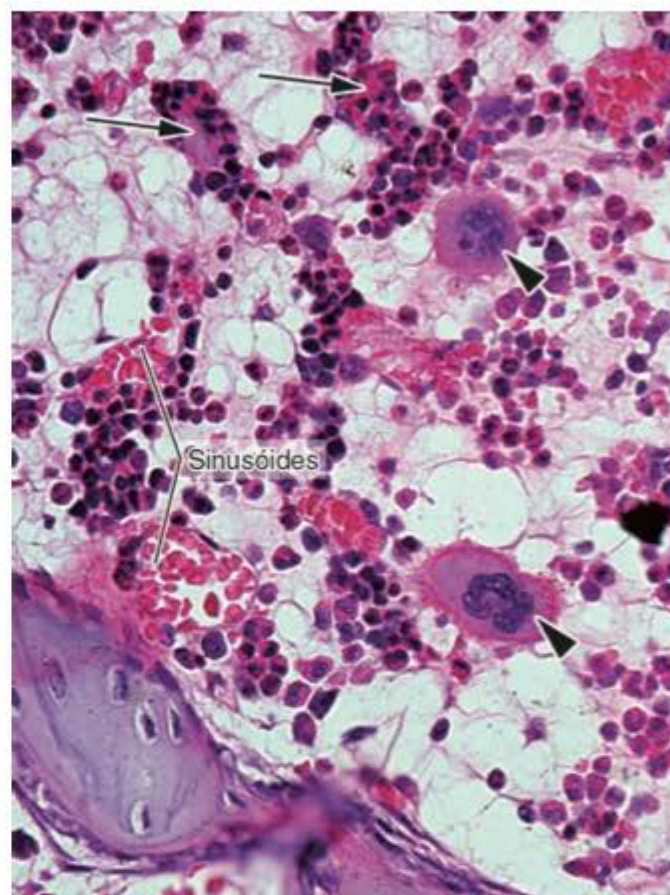
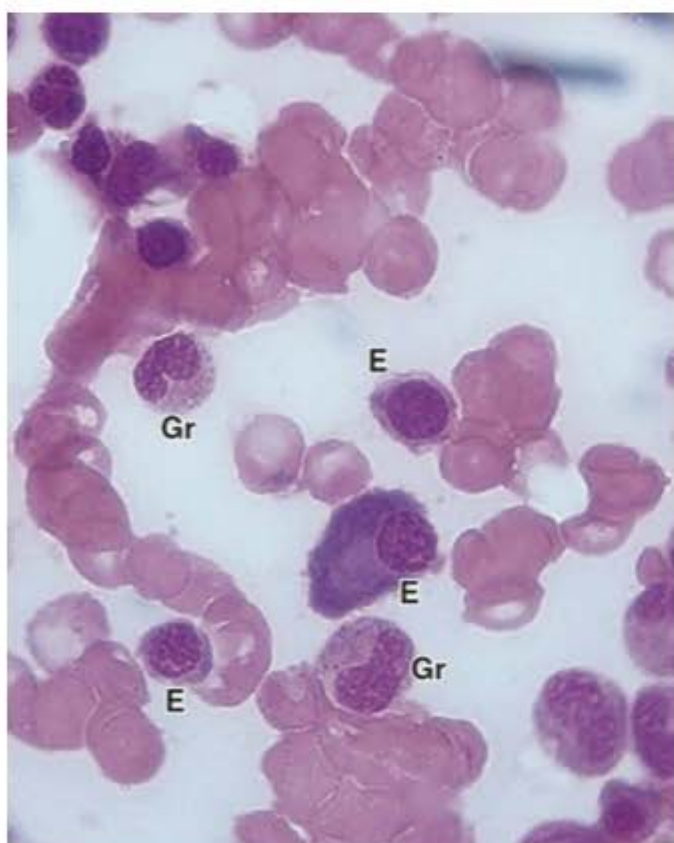
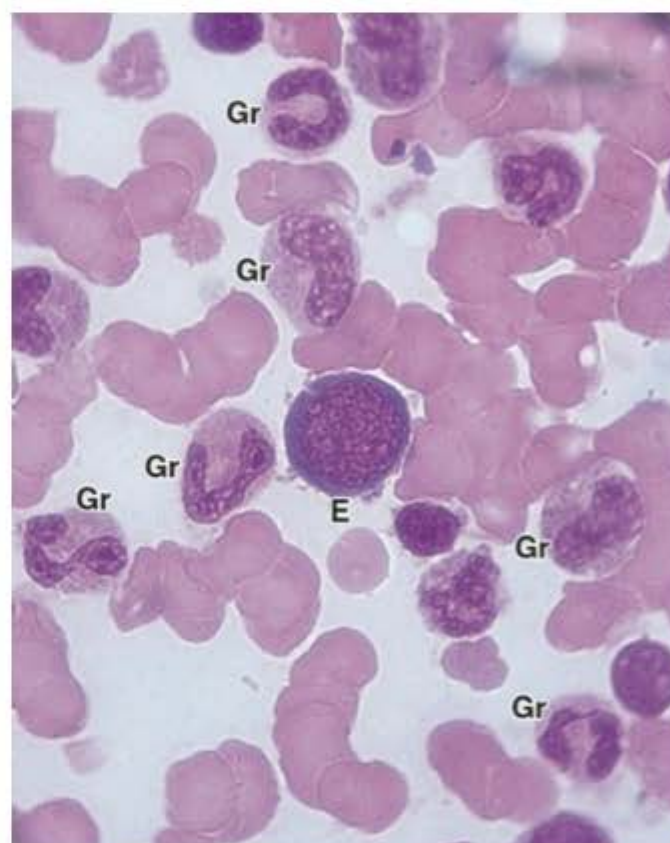
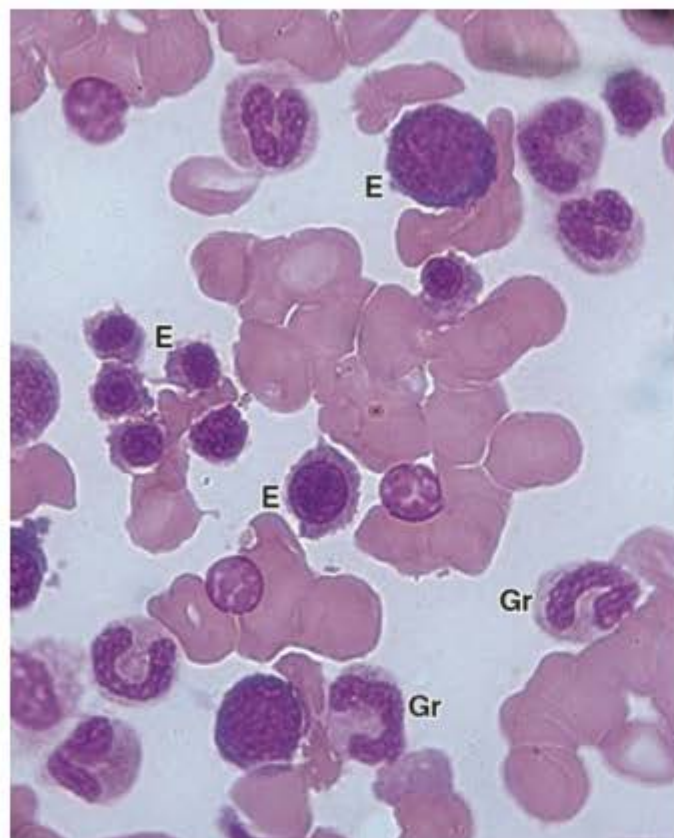
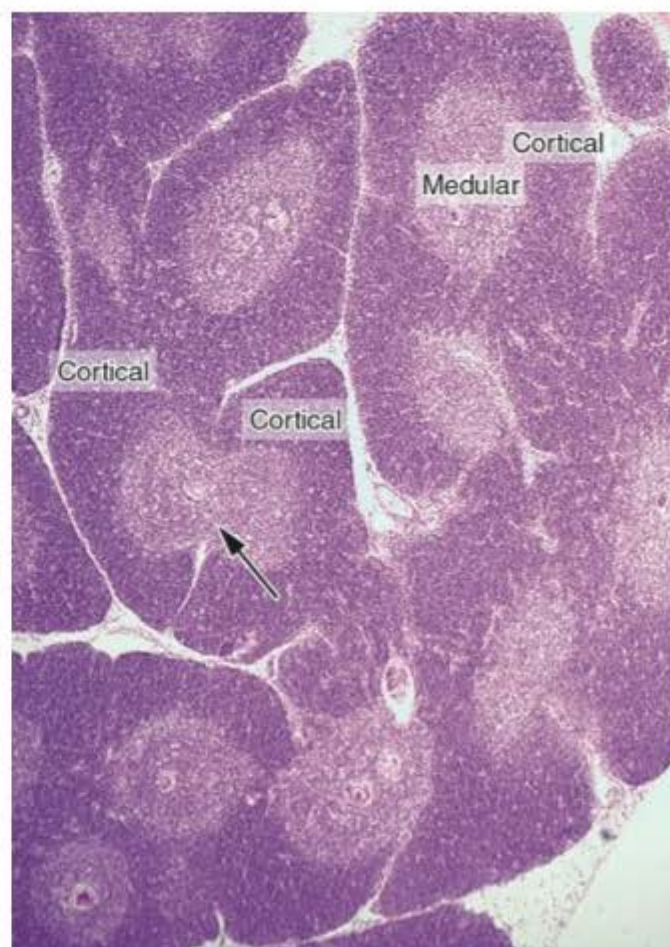
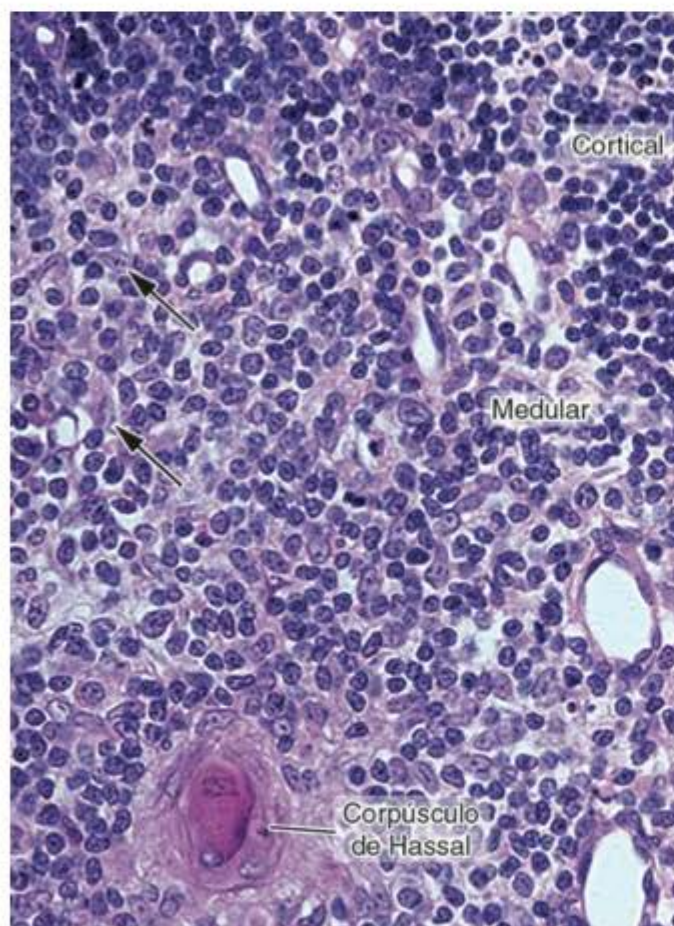
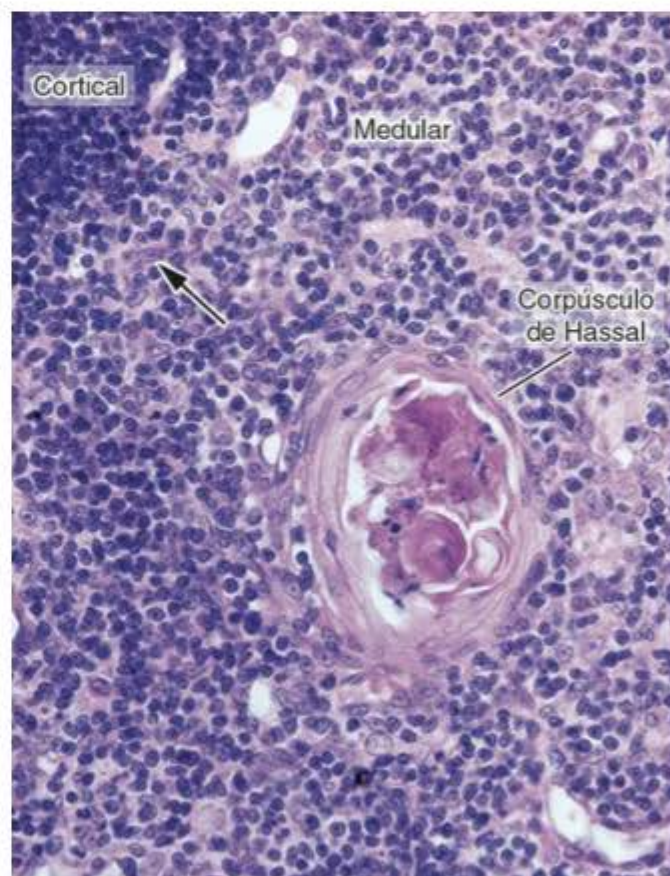
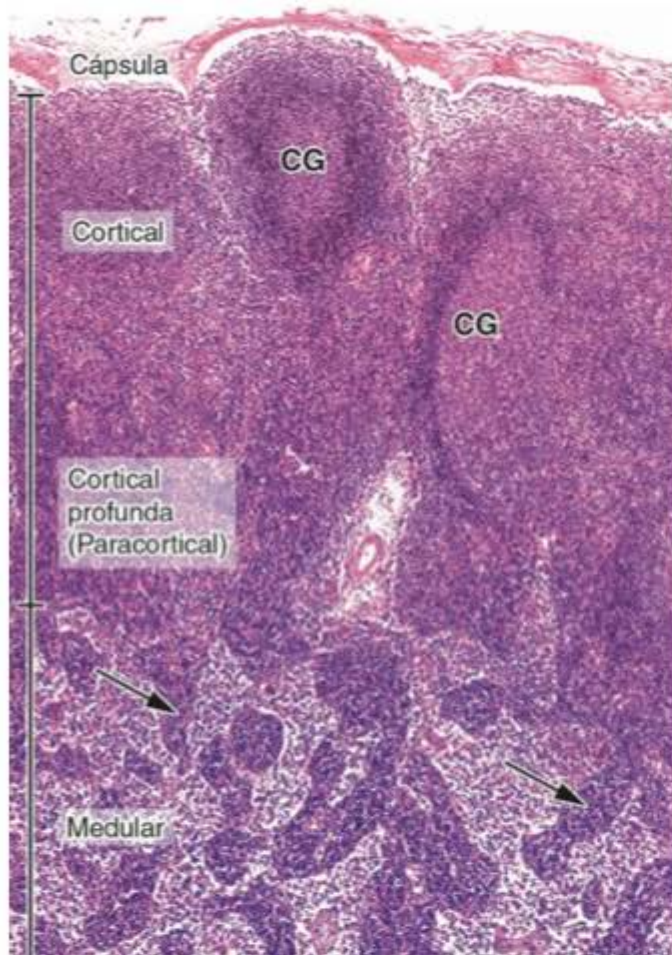
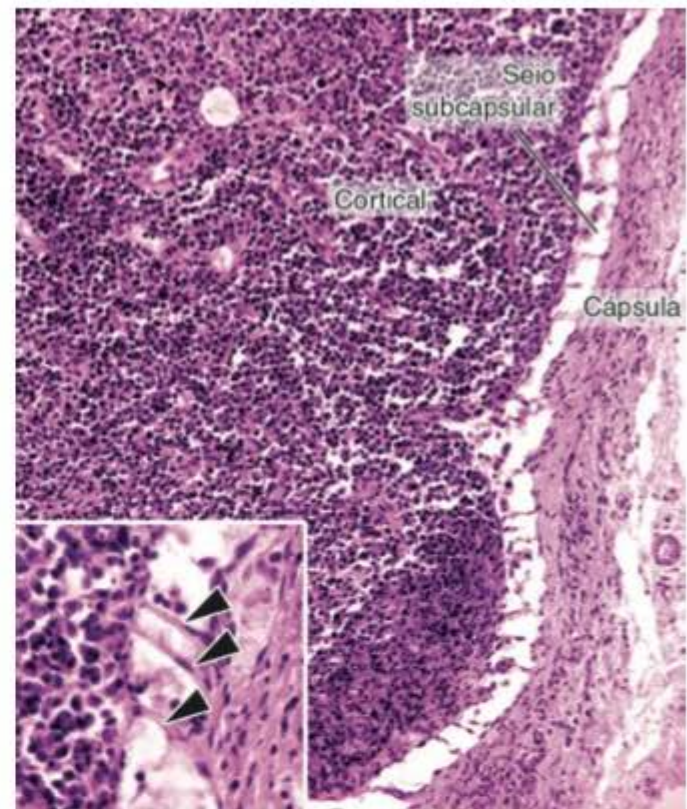
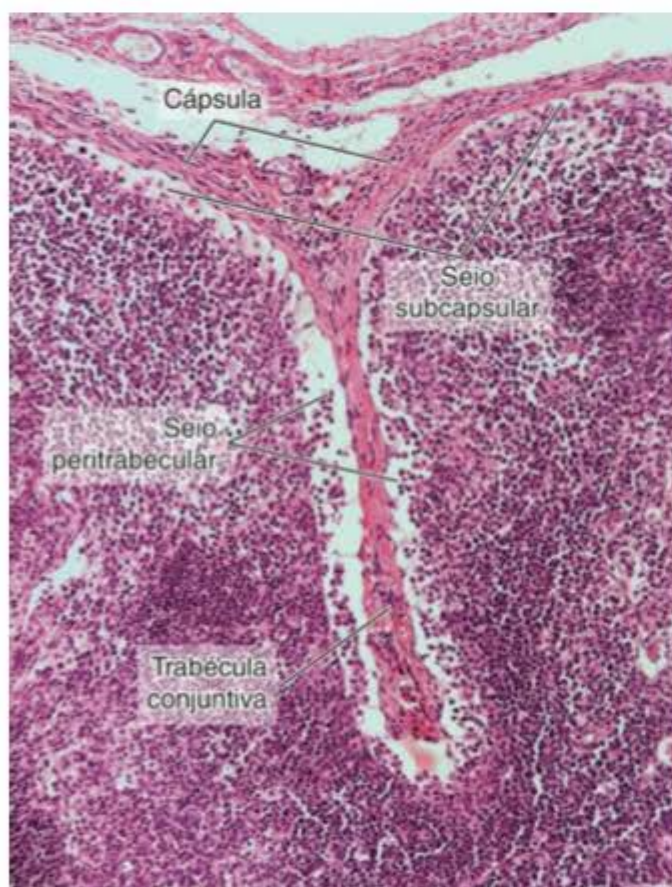
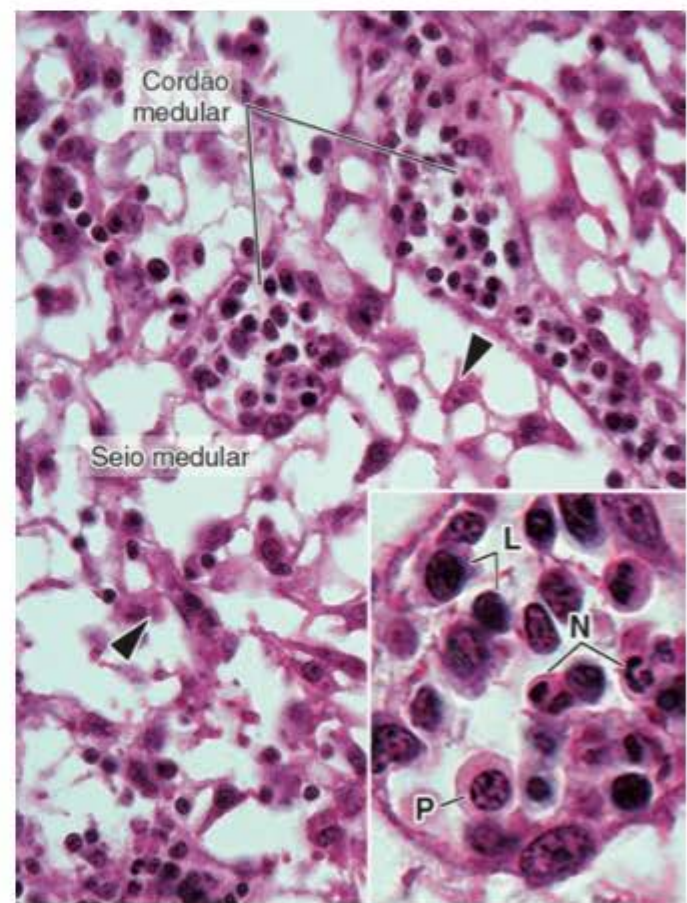
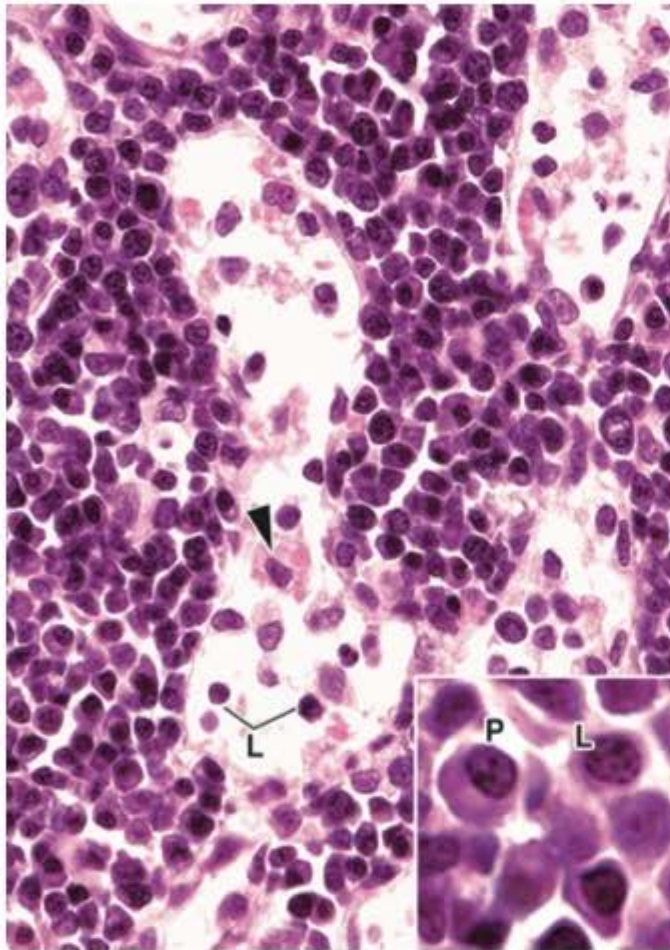
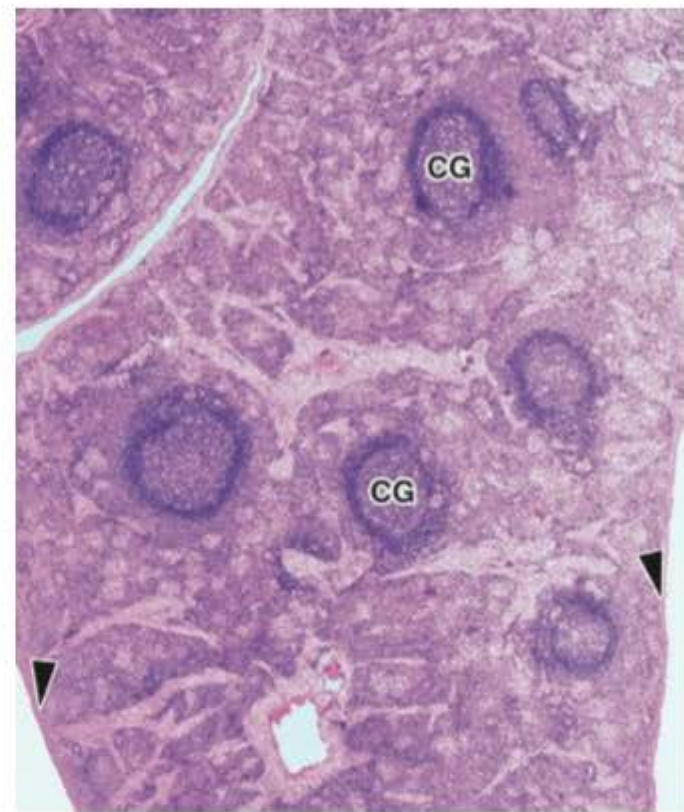
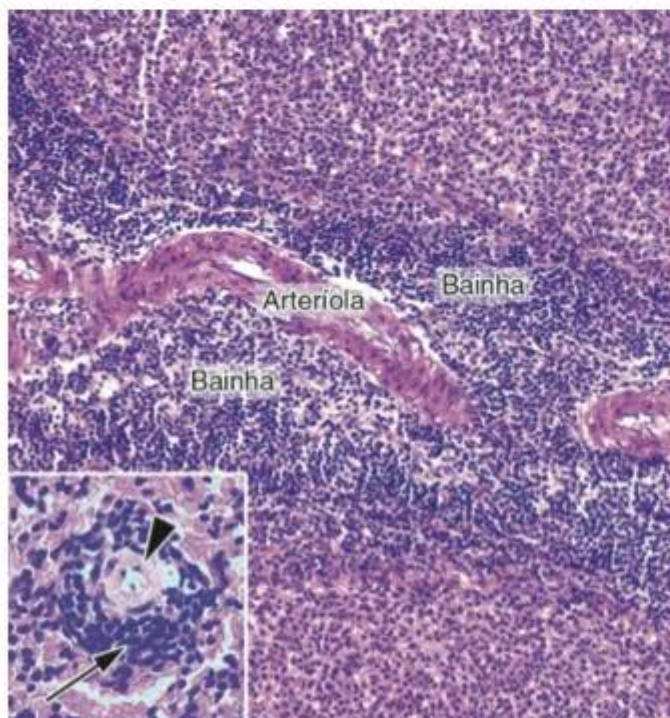
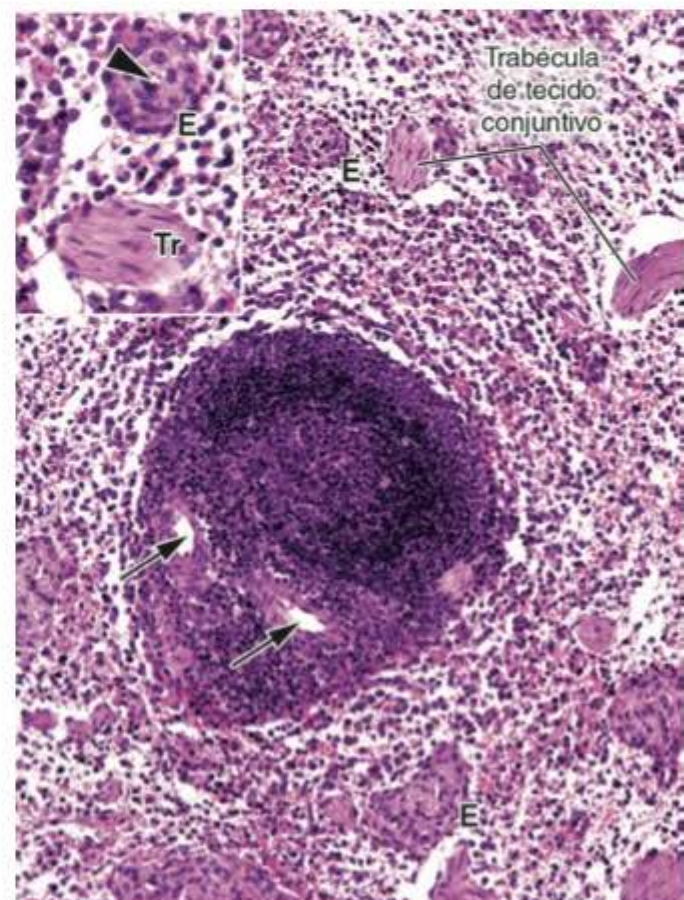
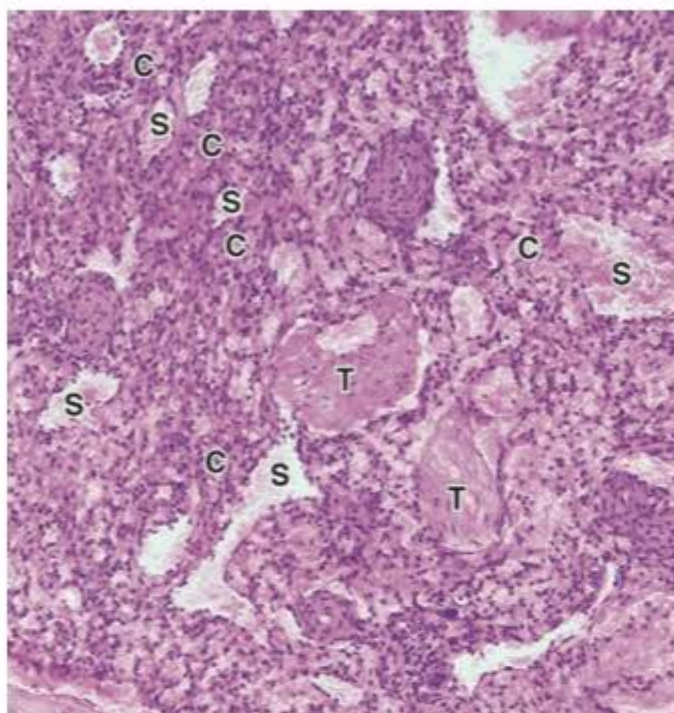
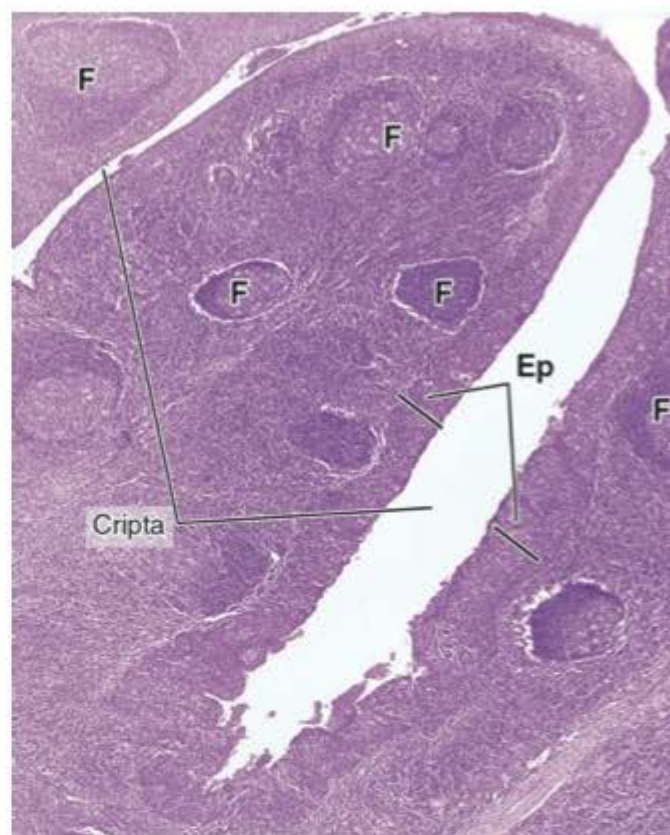
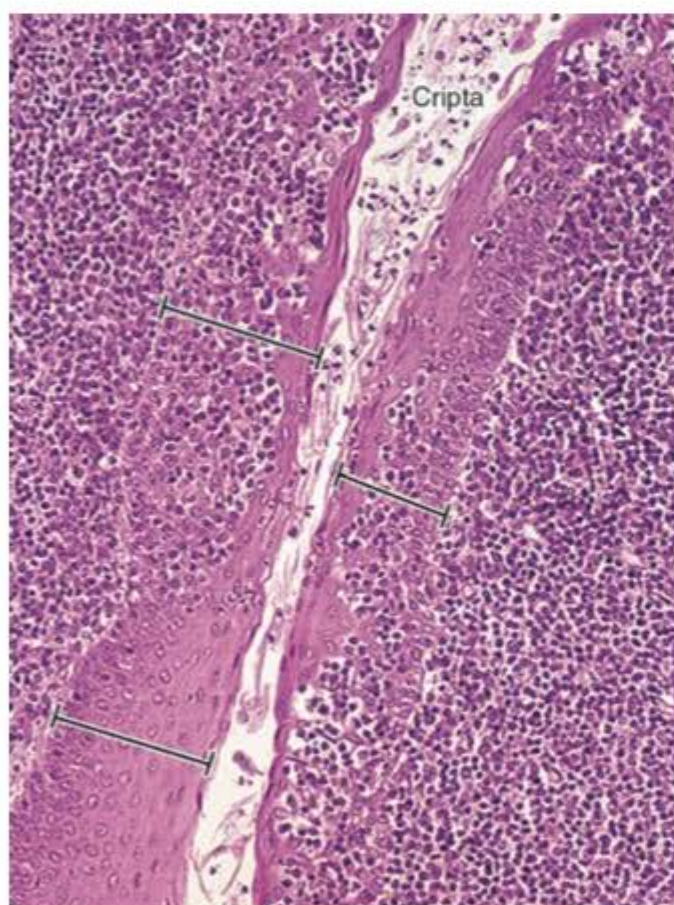
A4.5 Epitélio estratificado pavimentoso não corneificado. É formado por várias camadas de células em que as mais superficiais são pavimentosas, isto é, achatadas como ladrilhos. Acompanhe a forma das células para observar como ela se modifica ao longo das diversas alturas do epitélio. Na região 1, mais basal e próxima do tecido conjuntivo, as células são arredondadas, tornam-se um pouco alongadas na região 2 e completamente achatadas na região 3. (HE. Médio aumento.)

A4.6 Epitélio estratificado pavimentoso corneificado. Compare esta figura com a A4.5. Além das modificações celulares já descritas, há mais uma camada constituída de células mortas cujo citoplasma está repleto de queratina. Grupos dessas células descamam da superfície do epitélio (*seta*). (HE. Médio aumento.)

A4.7 Epitélio de transição. É constituído por várias camadas de células, porém, ao contrário do epitélio estratificado pavimentoso, não há modificação gradual da forma das células nas diversas alturas do epitélio. Quando o lúmen dos órgãos revestidos por esse epitélio (p. ex., bexiga, ureteres) está vazio, as células mais superficiais têm sua superfície em forma de abóbada (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A4.8 Epitélio pseudoestratificado. Formado por uma camada de células, porém algumas das células são baixas (B) e outras altas (A), não formando camadas distintas (compare com a Figura A4.4). **A.** O epitélio que reveste a maior parte das vias respiratórias também é denominado epitélio respiratório. Suas células têm cílios de comprimento regular em sua superfície (*ponta de seta*) e células secretoras caliciformes (C). **B.** As células do epitélio que reveste o ducto do epidídimo contêm na sua superfície estereocílios (*seta*), prolongamentos imóveis de comprimento variável e às vezes ramificados. (HE. Médio aumento.)

A4.9 As **células caliciformes** são consideradas glândulas unicelulares. Estão geralmente inseridas entre células epiteliais de revestimento em epitélios simples colunares ou pseudoestratificados. A sua secreção acumula na porção apical da célula a qual tem forma elíptica como um cálice (C) e seus núcleos (*setas*) seriam a base do cálice (ver também a Figura A1.3). (HE. Médio aumento.)

A4.10 A mucosa do intestino delgado emite longos prolongamentos revestidos por epitélio simples colunar, denominados vilosidades intestinais (ressaltadas por círculos). Na mucosa existem muitas glândulas tubulares simples (*setas*) revestidas por um epitélio muito semelhante ao das vilosidades. Repare como essas glândulas se abrem nos espaços entre as vilosidades. (HE. Pequeno aumento.)

A4.11 Os **ácinos serosos** são pequenas unidades secretoras exócrinas de forma arredondada ou ovalada, que secretam principalmente proteínas e glicoproteínas. Suas células geralmente são poliédricas e polarizadas em torno do pequeno lúmen central do ácino (ver também a Figura A2.3). O citoplasma costuma ser acidófilo e pode ter ergastoplasma evidente. **A.** Ácinos serosos pancreáticos alguns dos quais estão ressaltados. **B.** Ácinos serosos de glândula parótida. Os ácinos são um pouco mais difíceis de ser distinguidos; alguns estão ressaltados. Dois ductos excretores (D) podem ser vistos, um em corte transversal (*na parte inferior da figura*) e outro em corte oblíquo. São constituídos por um epitélio simples colunar. (HE. Médio aumento.)

A4.12 Os túmulos mucosos (T) são unidades secretoras em forma de tubos cuja secreção é constituída principalmente de mucina. Sua forma é irregular e apresentam lúmen amplo (L). As células dos túbulos têm citoplasma levemente basófilo, azulado, e núcleos achatados situados na base das células (*setas*). As características dos núcleos e da coloração do citoplasma auxiliam bastante na diferenciação entre ácinos serosos e túbulos mucosos. (HE. Médio aumento.)

A4.13 A maioria das glândulas endócrinas do organismo é constituída por cordões de células. São chamadas glândulas endócrinas cordonais. A imagem, de uma ilhota de Langerhans do pâncreas, mostra cordões celulares (alguns assinalados) e espaços entre os cordões, que são ocupados por capilares sanguíneos. (HE. Médio aumento.)

A4.14 A tireoide é uma glândula endócrina do tipo folicular. Suas unidades secretoras são esféricas, formadas por um epitélio simples (*setas*) que circunda uma cavidade na qual se acumula a secreção sob forma de coloide (C). (HE. Médio aumento.)

A5.1 Os **fibroblastos** e **fibrócitos** são as células mais comuns do tecido conjuntivo. Representam respectivamente o estado ativo e inativo do mesmo tipo celular. Costumam estar muito próximos de fibras colágenas; isto é bem observável nos fibrócitos indicados na figura B. O fibroblasto tem núcleo mais claro e em forma de elipsoide, porém o núcleo do fibroblasto é delgado, alongado e muito corado. O citoplasma de ambas as formas é muito delgado e frequentemente se confunde com as fibras colágenas, que se coram pela eosina da mesma maneira que o citoplasma. Em fibroblastos muito ativos, como o situado *à direita* em **A**, o citoplasma contém muito RNA e se cora pela hematoxilina. **A. Tendão**: um tipo de tecido conjuntivo denso modelado, em que estas células se situam entre espessas fibras colágenas. **B. Tecido conjuntivo denso não modelado** da submucosa de intestino. Suas fibras colágenas estão mais separadas e possibilitam observar a relação entre as células e as fibras. (**A.** HE. Grande aumento. **B.** HE. Médio aumento.)

A5.2 Os **mastócitos** (*setas*) são células achatadas e de forma elíptica. Seu citoplasma contém grande quantidade de grãos de secreção que podem encobrir o núcleo. Necessitam de colorações especiais para serem adequadamente reconhecidos. Esta imagem é de um **mesentério**, no qual se observam também delgadas fibras elásticas (*pontas de seta*). (Weigert. Grande aumento.)

A5.3 Macrófagos (*setas*) existem em praticamente todo o tecido conjuntivo, concentrando-se em alguns órgãos em que a atividade fagocitária é mais relevante. São células grandes, arredondadas e de citoplasma acidófilo. São células que, quando exercem atividade de fagocitose, são distinguidas facilmente. As figuras **A** e **B** mostram **macrófagos no pulmão**. Seu citoplasma contém pequenas partículas fagocitadas, originadas do ar aspirado. Na figura **C** há **macrófagos de um linfonodo**. No macrófago apontado *à direita* o citoplasma tem aspecto espumoso provavelmente devido à existência de vacúolos de fagocitose, além de uma pequena partícula fagocitada. (**A** e **B**. HE. Médio aumento. **C.** HE. Grande aumento.)

A5.4 Além das células permanentes do tecido conjuntivo, existe neste tecido uma grande população de **células transitórias**. Nas figuras **A**, **B**, **C** e **D** há **eosinófilos**, caracterizados por terem núcleo geralmente bilobulado e citoplasma preenchido por grânulos grandes corados por eosina – são grânulos acidófilos ou eosinófilos. As figuras **E** e **F** mostram: **neutrófilos** (*setas*), caracterizados pelo seu tamanho pequeno e núcleo formado por vários lóbulos (*setas*); **plasmócitos** (*pontas de seta*) cujo citoplasma é azulado (basófilo), apresenta uma região mais clara junto ao núcleo (região do complexo de Golgi) e núcleos com grãos de cromatina muito evidentes. A *ponta de seta* maior indica um plasmócito com núcleo em imagem de **roda de carroça**, frequentemente vista neste tipo de célula. (**A**, **B**, **C** e **D**. HE. Grande aumento. **E** e **F**. HE. Grande aumento.)

A5.5 Células transitórias do tecido conjuntivo: a) **plasmócitos** (*setas*) e **linfócitos** (*ponta de seta*). Os linfócitos são células pequenas, com escasso citoplasma, e seu núcleo é esférico, de cromatina densa. (HE. Grande aumento.)

A5.6 As **células gigantes de corpo estranho** se formam pela fusão de macrófagos. São de grandes dimensões, têm muitos núcleos e citoplasma acidófilo (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A5.7 As **fibras colágenas** são as mais frequentes do organismo. Nesta imagem de tecido conjuntivo denso não modelado aparecem frequentemente onduladas, de diversas espessuras e direções. São acidófilas. *Seta:* fibroblasto. *Ponta de seta:* célula com características morfológicas de macrófago. (HE. Médio aumento.)

A5.8 As **fibras elásticas** do tecido conjuntivo (*setas*) são muito delgadas e frequentemente ramificadas. Não podem ser vistas por colorações rotineiras. **A.** Preparado total de **mesentério**. As fibras de cor vermelha, de diversas espessuras e direções são fibras colágenas. **B. Pulmão**, um órgão muito rico em fibras elásticas, as quais ajudam o órgão a retornar ao seu volume inicial durante a expiração. (**A.** Picrosirius-Weigert. Médio aumento. **B.** Weigert. Médio aumento.)

A5.9 As **fibras reticulares** são vistas como delicadas redes e arcabouços que servem para sustentar células livres em vários órgãos. Não são observadas por coloração por hematoxilina e eosina. As estruturas maiores (uma delas apontada por *seta*) são fibras colágenas que sofreram precipitação metálica durante a preparação do tecido. (Impregnação metálica. Pequeno aumento.)

A5.10 O **tecido conjuntivo frouxo** subjacente ao epitélio simples colunar de intestino delgado é constituído por uma grande quantidade de células e poucas fibras do tecido conjuntivo. (HE. Médio aumento.)

A5.11 Tecido conjuntivo frouxo subjacente a epitélio de transição. (HE. Grande aumento.)

A5.12 Tecido conjuntivo denso não modelado. Este tipo de tecido conjuntivo propriamente dito é formado por grande quantidade de fibras colágenas dispostas em diferentes direções (*pontas de seta*) e por poucas células. (HE. Pequeno aumento.)

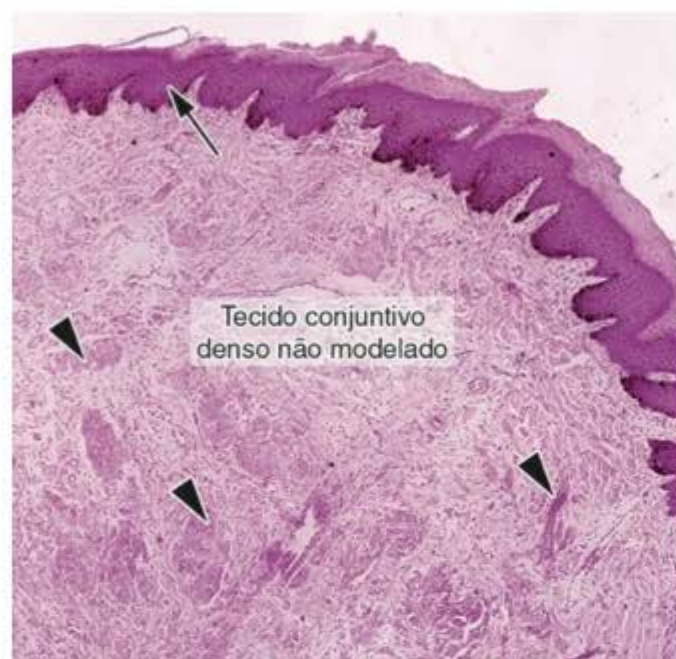
A5.13 O **tecido conjuntivo denso modelado** é formado por fibras colágenas de diversas espessuras dispostas paralelamente entremeadas por fibroblastos reconhecidos por seus núcleos (*pontas de seta*). É encontrado em cápsulas de órgãos, como neste exemplo de cápsula do testículo (albugínea). (HE. Médio aumento.)

A5.14 Outra localização do **tecido conjuntivo denso modelado** é nos tendões, em que são vistos como conjuntos de fibras de colágeno espessas e paralelas entremeadas por fibroblastos. *Pontas de setas:* núcleos de fibroblastos. (**A.** HE. Pequeno aumento. **B.** HE. Médio aumento.)

A5.15 O **tecido conjuntivo mucoso**, encontrado no cordão umbilical, é constituído por poucas células fibroblásticas, poucas fibras e por uma grande quantidade de proteoglicanas, as quais não são bem preservadas durante a preparação deste tecido, resultando no aparecimento de espaços aparentemente vazios (*). (HE. Médio aumento.)

A6.1 O **tecido adiposo unilocular** exerce várias funções, entre elas a de preencher espaços e sustentar outras estruturas, como no caso da figura em que envolve um nervo. (HE. Pequeno aumento.)

A6.2 O **tecido adiposo unilocular** tem células quase totalmente preenchidas por uma grande gota de lipídios. O citoplasma se restringe a uma delgada faixa na periferia da célula (*ponta de seta*), onde também se localiza seu núcleo achatado (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A6.3 As células do **tecido adiposo multilocular** contêm múltiplas gotas de lipídios no citoplasma (*ponta de seta*); seu núcleo é arredondado e ocupa posição central na célula (*seta*). (HE. Médio aumento.)

A7.1 A **cartilagem hialina** é o tipo mais comum de cartilagem no organismo. **A.** Cartilagem da traqueia. É formada por células denominadas **condrócitos** que se localizam em lacunas (*setas*), pequenas cavidades da matriz extracelular. Geralmente os condrócitos sofrem retração durante o processamento histológico; somente seus núcleos podem ser observados e eventualmente um pouco de seus citoplasmas. Os condrócitos frequentemente estão reunidos em pequenos grupos denominados **grupos isógenos** (*círculos*). A matriz extracelular que envolve os condrócitos denominada **matriz territorial** (MT) costuma ser bastante basófila e a matriz afastada dos condrócitos, **matriz interterritorial** (MInt), é menos basófila. As peças de cartilagem hialina, com exceção da cartilagem articular, são revestidas pelo **pericôndrio**, um tecido conjuntivo especializado. **B.** Este exemplo de cartilagem hialina, de um **brônquio intrapulmonar**, mostra pouca diferenciação entre matriz territorial e interterritorial. Veja também a Figura A1.2. (HE. Médio aumento.)

A7.2 O **pericôndrio** situado na periferia da peça cartilaginosa é responsável por grande parte do crescimento da cartilagem. Nele é possível distinguir duas camadas: **1.** a mais externa, denominada **camada fibrosa**, é constituída por fibroblastos e fibras colágenas, ambos alinhados paralelamente à superfície da peça cartilaginosa; **2.** mais internamente se localiza a **camada condrogênica**, formada por células que estão se diferenciando em **condroblastos**, os quais podem ser vistos um pouco mais internamente (*pontas de seta*). No interior da peça cartilaginosa observe **grupos isógenos de condrócitos** (*seta*) envolvidos por **matriz territorial basófila**. (HE. Médio aumento.)

A7.3 A **cartilagem elástica** se caracteriza por ter na sua matriz extracelular grande quantidade de **fibras elásticas** (*setas*). *Pontas de seta:* lacunas com condrócitos. (Weigert. Médio aumento.)

A7.4 A **cartilagem fibrosa** é formada por feixes paralelos de espessas **fibras colágenas** (*pontas de setas*) entre as quais se dispõem filas de **condrócitos** (*setas*). (HE. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

A8.1 Uma secção longitudinal de parte de um **osso longo** mostra alguns de seus principais componentes. (HE. Pequeno aumento.)

A8.2 As **células do tecido ósseo** estão intimamente associadas à **matriz óssea**, que é **acidófila**, ao contrário da matriz cartilaginosa, que tende a ser basófila. Os **osteoblastos** (*setas*) sempre se situam na superfície do tecido ósseo, enquanto os **osteócitos** (*pontas de seta*) se localizam no interior de lacunas da matriz. A forma e coloração dos osteoblastos variam com a sua atividade funcional. Observe que nesta imagem há osteoblastos tanto cuboides, muito ativos, como achatados, pouco ativos. Um **osteoclasto** está apoiado na superfície do osso na figura superior. A distribuição desordenada dos osteócitos e a coloração irregular da matriz, vista com colorações variadas e com manchas irregulares, são indicativas de que os tecidos ósseos da figura são do tipo **tecido ósseo imaturo**, **primário** ou **não lamelar**. (HE. Médio aumento.)

A8.3 Os **osteoclastos** são células do tecido ósseo de tamanho muito grande, multinucleadas, com citoplasma acidófilo e apoiadas na superfície do tecido (*seta*). As *pontas de seta* indicam **osteócitos**. (HE. Médio aumento.)

A8.4 Osso em crescimento formado por **osso imaturo** (**primário** ou **não lamelar**) com **matriz óssea acidófila** (*setas*) na qual há **osteócitos** dispostos sem organização definida e a matriz não é homogênea. Os espaços claros estão preenchidos por tecido conjuntivo frouxo contendo células mesenquimais e vasos sanguíneos. (HE. Médio aumento.)

A8.5 A **diáfise** madura é constituída quase inteiramente por osso do tipo **lamelar**, também denominado **secundário** ou **maduro**. A imagem é de um corte transversal de um trecho de uma diáfise. O tecido ósseo é formado por com juntos de delgadas **lamelas ósseas** que conforme sua localização e disposição são chamadas de: **lamelas circunferenciais externas**, na periferia da diáfise; **lamelas circunferenciais internas**, formando a parede interna da diáfise; **lamelas intermediárias** (LI) constituindo pequenos trechos de tecido ósseo na porção intermediária da parede da diáfise; **sistemas de Havers**, pequenos cilindros formado por lamelas concêntricas de tecido ósseo. Cada cilindro tem um canal central. Os sistemas de Havers se dispõem longitudinalmente à diáfise e, portanto, nesta imagem estão sendo observados em secções transversais. Há túneis no interior do tecido ósseo denominados **canais de Volkmann** (*pontas de seta*) que contêm vasos sanguíneos que comunicam a superfície externa ou interna e o centro da diáfise. (Schmorl. Pequeno aumento.)

A8.6 Sistemas de Havers em uma secção transversal de diáfise madura. Há 5 sistemas de Havers nesta imagem, seccionados transversalmente. São reconhecíveis pelo arranjo concêntrico de lamelas ósseas e de osteócitos em torno de um canal central – o **canal de Havers**. Os sistemas de Havers são envolvidos por pequenos trechos de conjuntos de lamelas ósseas que fazem parte do **sistema de lamelas intermediárias**. (Schmorl. Médio aumento.)

A8.7 Sistema de Havers em secção transversal. Pode-se observar que esse sistema é formado por três **lamelas ósseas** numeradas de **1** a **3**. Os osteócitos se situam nos limites entre lamelas adjacentes. É possível observar (*em marrom escuro*) inúmeros **canalículos ósseos**, pequenos túneis que no osso vivo são preenchidos por prolongamentos dos osteócitos e por plasma. (Preparação por desgaste. Grande aumento.)

A8.8 Diáfise madura em corte longitudinal. Neste pequeno trecho da parede uma diáfise pode-se observar externamente a camada de **periósteo** (em parte descolada da superfície óssea devido a artefato de técnica). Em torno do periósteo há músculo esquelético (ME). Internamente na diáfise, revestindo o canal medular, situa-se o **endósteo**, uma camada de osteoblastos que é muito mais delgada que o periósteo. MH = medula óssea hematogênica. (HE. Médio aumento.)

A8.9 No primeiro estágio da **ossificação intramembranosa** (vista em uma cabeça de feto de roedor) há uma condensação de **células mesenquimais** que confluem para um pequeno **centro de ossificação** (delimitado por *pontas de setas*). (HE. Médio aumento.)

A8.10 Durante um estágio mais avançado da **ossificação intramembranosa** algumas **células mesenquimais** se transformam em **osteoblastos** (*pontas de setas*) os quais secretam **matriz óssea** (*setas*). Todo este conjunto é envolvido por células mesenquimais. (HE. Médio aumento.)

A8.11 Com o acúmulo progressivo de matriz óssea durante a **ossificação intramembranosa**, alguns osteoblastos que se situavam na superfície da peça óssea tornam-se incorporados na matriz óssea e passam a ser chamados de **osteócitos** (*pontas de setas*). Muitos **osteoblastos** (*setas*) estão presentes na superfície da peça óssea. (HE. Médio aumento.)

A8.12 Em estágios avançados da **ossificação intramembranosa** aparecem porções maiores de tecido ósseo com sua matriz acidófila e com **osteócitos** no seu interior (*pontas de setas*). Existe **mesênquima** no interior e na periferia do osso (Mes). Paralelamente à formação do tecido ósseo ocorre sua reabsorção por meio de **osteoclastos** (*setas*) situados junto à superfície do osso. (HE. Médio aumento.)

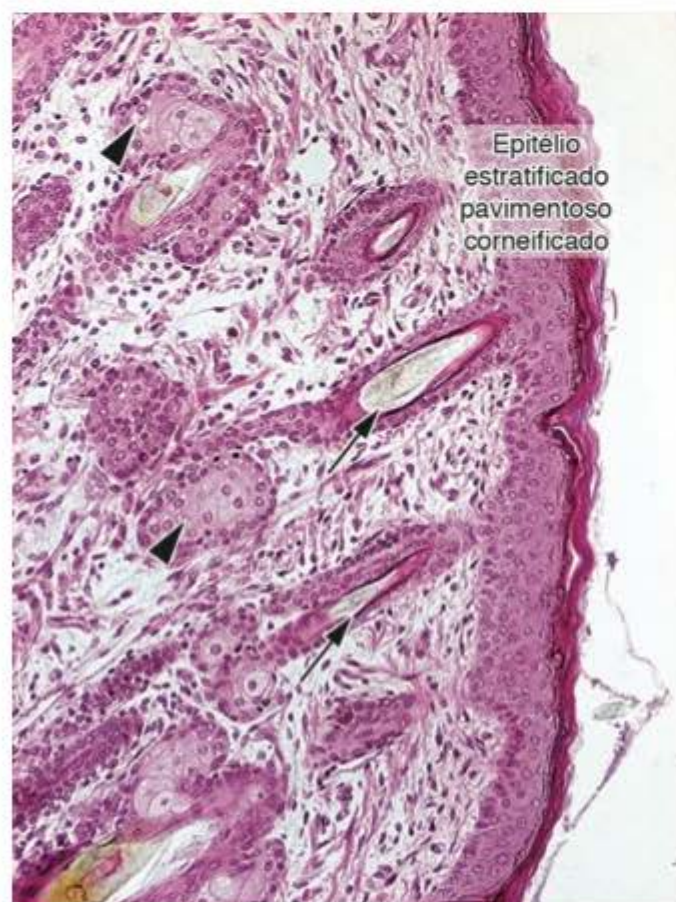
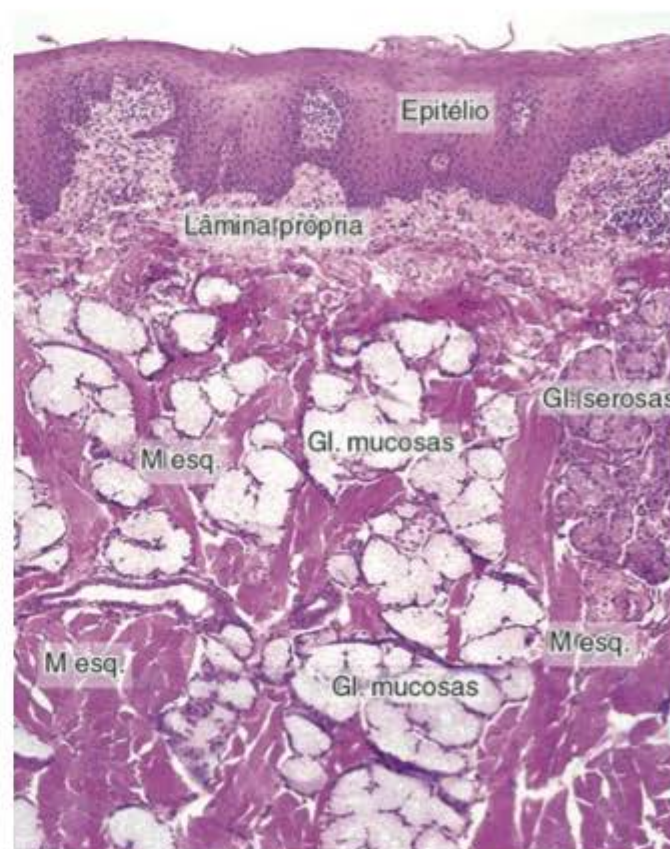
A8.13 O **crescimento longitudinal de um osso longo** ocorre por **ossificação endocondral** no nível da **cartilagem de conjugação** ou **cartilagem epifisária**, situada entre a epífise e a diáfise (ver Figura A8.1). Esta cartilagem é formada por várias zonas, dispostas a partir da epífise em direção à diáfise: zona de cartilagem em repouso, zona de cartilagem seriada, zona de cartilagem hipertrófica, zona de cartilagem calcificada e zona de ossificação. Seus limites aproximados estão indicados na figura. (HE. Pequeno aumento.)

A8.14 Cartilagem epifisária. Detalhes da **zona de cartilagem em repouso** e da **zona de cartilagem seriada.** Esta última é constituída por condrócitos empilhados como pilhas de moedas. Na epífise existe tecido ósseo com sua matriz corada em vermelho. (HE. Médio aumento.)

A8.15 Cartilagem epifisária. Detalhes da **zona de cartilagem seriada, zona de cartilagem hipertrófica** e **zona de cartilagem calcificada.** Na cartilagem hipertrófica os condrócitos estão aumentados de tamanho e na zona de cartilagem calcificada os condrócitos estão mortos e as lacunas onde estavam ficam vazias, restando delgados tabiques de matriz cartilaginosa. A delimitação precisa da zona de cartilagem calcificada é difícil quando são usadas colorações rotineiras. (HE. Médio aumento.)

A8.16 Cartilagem epifisária. Em secções tratadas para demonstrar íons cálcio a matriz cartilaginosa da **zona de cartilagem calcificada** mostra um intenso precipitado preto (*setas*) indicativo da existência de cálcio. Na **zona de ossificação**, situada imediatamente em seguida, há também cálcio na matriz óssea recém-formada (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A8.17 Cartilagem epifisária. Na **zona de ossificação** há inúmeras trabéculas ou espículas cujo interior mostra a matriz cartilaginosa basófila (*setas*) sobre a qual foi depositado tecido ósseo com sua matriz acidófila (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A9.1 Os **neurônios** são as principais células do tecido nervoso. Seus **corpos celulares**, também chamados **pericários**, são geralmente volumosos. Contêm o núcleo, geralmente claro e formado por eucromatina e nucléolos volumosos (*pontas de seta*), além das principais organelas. A forma dos pericárdios é variada, e depende do tipo do neurônio. A matéria cor-de-rosa que preenche o espaço entre os pericários é constituída de: prolongamentos de neurônios de calibres muito diferentes (a *seta* aponta um prolongamento espesso) e citoplasma de outros tipos de células do tecido nervoso. (HE. Médio aumento.)

A9.2 Quando submetido a **técnicas de impregnação metálica** o tecido nervoso revela a riqueza de prolongamentos de suas células, como pode ser observado no grande neurônio do cérebro mostrado na figura (*seta*). Detalhes citoplasmáticos geralmente não podem ser observados pelo uso dessas técnicas. As células menores (*ponta de seta*) são neurônios e células da neuróglia. (Impregnação argêntica. Médio aumento.)

A9.3 A **célula de Purkinje** (*ponta de seta*) é um tipo de neurônio presente na **substância cinzenta do cerebelo**. Além do citoplasma volumoso, seu pericário contém um núcleo claro com um nucléolo proeminente. Os outros núcleos na figura (*seta*) pertencem a outros neurônios e células da neuróglia. (HE. Médio aumento.)

A9.4 Os **astrócitos** são um dos tipos de células da neuróglia. A figura mostra **astrócitos protoplasmáticos** (*setas*), células com um número muito grande de pequenos prolongamentos e que existem em maior quantidade na substância cinzenta do cérebro. Devido à impregnação metálica, essas células adquirem um aspecto de esponjas de aço usadas em limpeza, e, às vezes, devido à excessiva precipitação metálica, parecem borrões. Alguns pericários de neurônios estão indicados por *pontas de seta*. (Ouro de Cajal. Médio aumento.)

A9.5 Os **astrócitos fibrosos** (*setas*) contêm prolongamentos em menor número, porém mais longos que os astrócitos protoplasmáticos e se situam predominantemente na substância branca do cérebro. Frequentemente emitem prolongamentos denominados **pés vasculares** (*pontas de seta*) que se dirigem a capilares sanguíneos. (Ouro de Cajal. Médio aumento.)

A9.6 Os **oligodendrócitos** (*setas*) presentes na substância branca e cinzenta são outro tipo de célula da neuróglia. São menores que os astrócitos e têm poucos prolongamentos. Estão na substância branca e cinzenta do sistema nervoso. (Del Rio Hortega. Médio aumento.)

A9.7 As células que compõem a **micróglia** (*setas*) são as menores dentre as células da neuróglia. Seus prolongamentos geralmente são emitidos de apenas 2 ou 3 locais da superfície celular. Estão na substância branca e cinzenta do sistema nervoso. (Impregnação argêntica. Médio aumento.)

A9.8 A **substância cinzenta do cérebro** contém neurônios de formas e tamanhos variados (*setas*), além de muitas outras células (*pontas de setas*), como, por exemplo, células da neuróglia, que nem sempre podem ser classificadas adequadamente. A massa cor-de-rosa presente entre as células (*) é composta de prolongamentos de neurônios e de prolongamentos de células da neuróglia. (HE. Médio aumento.)

A9.9 A **substância cinzenta do cérebro** observada em secções de tecidos submetidos a técnicas específicas mostra a riqueza, variedade de tipos e organização dos neurônios e de seus prolongamentos principais (*setas*) e secundários (*pontas de seta*). (Impregnação argêntica. Pequeno aumento.)

A9.10 A **substância branca do cérebro** é composta predominantemente de fibras nervosas e por esta razão seu aspecto em cortes é "fibroso". Os núcleos pertencem em sua maioria a células da neuróglia. Dentre elas, os **oligodendrócitos** frequentemente podem ser vistos formando fileiras (*setas*). Núcleos alongados isolados provavelmente pertencem a células endoteliais de capilares (*pontas de setas*). (HE. Médio aumento.)

A9.11 O **cerebelo** é formado por um número grande de "folhas". A **substância branca** ocupa o eixo do cerebelo e penetra nas folhas principais (*setas*) e em suas subdivisões. A **substância cinzenta** ocupa a periferia de cada folha. (HE. Pequeno aumento.)

A9.12 Camadas da substância cinzenta do cerebelo. As *setas* indicam a camada de **células de Purkinje**. (HE. Médio aumento.)

A9.13 Detalhes das **camadas da substância cinzenta do cerebelo**. As *setas* indicam a camada de **células de Purkinje** cuja ramificação dendrítica penetra a camada molecular em direção à superfície externa do cerebelo (ver também a Figura A9.3). (HE. Médio aumento.)

A9.14 Medula espinal. A figura mostra parte de uma secção transversal da medula espinal. Observa-se uma das "asas de borboleta" que é a maneira como a **substância cinzenta**, localizada no interior da medula, é vista nesse tipo de secção. A **substância branca** ocupa a periferia da medula espinal, estando ambas as camadas ao contrário de suas posições no cérebro e cerebelo. O **canal central da medula**, resto do canal neural embrionário, é revestido por células ependimárias e contém líquido cefalorraquidiano. (HE. Pequeno aumento.)

A9.15 Substância cinzenta e substância branca da medula espinal. Os corpos celulares de neurônios (*setas*) se situam na substância cinzenta enquanto a substância branca é quase inteiramente constituída de fibras nervosas. Em uma secção transversal da medula a maioria das fibras é vista seccionada transversalmente com exceção de fibras que estão partindo da substância cinzenta ou chegando a ela e que são vistas em secção longitudinal (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A9.16 Substância branca da medula espinal. Quase todas as fibras nervosas são vistas em secção transversal. O **envoltório de mielina** que reveste a grande maioria dos axônios de fibras mielinizadas foi removida durante o processamento histológico e aparece como espaços vazios. No interior desses espaços se observam **axônios** seccionados transversalmente (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A9.17 Nervo em secção longitudinal. Os nervos são conjuntos de **fibras nervosas** pertencentes ao sistema nervoso periférico. Na figura as fibras são vistas secionadas longitudinalmente. Os núcleos elipsoides (*setas*) são em sua maioria de **células de Schwann** e alguns pertencem a células endoteliais de capilares sanguíneos. (HE. Médio aumento.)

A9.18 Nervo em secção longitudinal. Parte do envoltório de mielina foi removida durante a preparação do corte, facilitando a observação dos **nós de Ranvier** que aparecem como estrangulamentos das fibras (*pontas de seta*). No interior de várias fibras pode-se observar um **axônio** (*setas*). (HE. Grande aumento.)

A9.19 Fascículos nervosos de um nervo em secção transversal. Cada fascículo (que se comporta como um nervo independente) é revestido por **perineuro** (*setas*). O espaço entre os fascículos é preenchido por tecido conjuntivo. (HE. Pequeno aumento.)

A9.20 Parte de um **nervo mielínico** em secção transversal. O nervo é constituído por inúmeras **fibras nervosas** na maioria das quais se observa um **axônio** (*pontas de seta*) dentro de um espaço claro anteriormente preenchido por mielina. Os pequenos anéis circulares na periferia de cada fibra nervosa são o citoplasma das **células de Schwann** (*setas longas*). O nervo é revestido por **perineuro** (*seta curta*). (HE. Médio aumento.)

A9.21 Nervo amielínico. Este delgado nervo amielínico é constituído por fibras nervosas cujos axônios não são revestidos por mielina. Os núcleos alongados pertencem a **células de Schwann** e a **células endoteliais** de capilares sanguíneos. A *seta* indica o **perineuro**, em torno do qual há tecido conjuntivo. (HE. Médio aumento.)

A9.22 Gânglio nervoso. Os gânglios nervosos são acúmulos de **pericários** localizados fora do sistema nervoso central. Na figura se observam vários pericários, alguns apontados por *pontas de setas*. O espaço entre os pericários é ocupado por fibras nervosas e por tecido conjuntivo. As *setas* indicam uma delgada lâmina de **tecido conjuntivo** que envolve o gânglio. (HE. Pequeno aumento.)

A9.23 Gânglio nervoso em aumento maior. Suas células são típicos neurônios: células grandes, com núcleos claros e nucléolos proeminentes. Cada pericário é envolvido por uma camada de células achatadas denominadas **células satélites** (*pontas de setas*). (HE. Médio aumento.)

A10.1 Tecido muscular estriado esquelético em secção longitudinal. Suas células são longas fibras de espessura variável. Suas principais características são: os **núcleos** se situam na periferia de cada fibra; por esta razão são vistos organizados em fileiras entre as células (*setas*) juntamente com os núcleos das células do endomísio; estas células têm uma **estriação transversal** visível em aumentos maiores como linhas transversais (ver a Figura A10.3) ou como faixas claras que se alternam com faixas escuras, aspecto presente em **B**. (HE. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

A10.2 Tecido muscular estriado esquelético em secção longitudinal. Algumas colorações favorecem a observação dos detalhes da **estriação transversal** das fibras musculares estriadas esqueléticas, possibilitando identificar as faixas A e I e em menor grau as linhas Z. (Hematoxilina fosfotúngstica. Médio aumento. **Detalhe:** grande aumento.)

A10.3 Tecido muscular estriado esquelético. A maioria das fibras da imagem está seccionada transversalmente. Neste tipo de secção fica bem evidente que os seus **núcleos** ocupam sempre **posição periférica** na célula (*setas*). O aspecto granuloso do citoplasma se deve ao fato de que são vistas em cada célula centenas de **miofibrilas**, também seccionadas transversalmente. Estão presentes algumas fibras musculares seccionadas longitudinalmente (*pontas de setas*) que evidenciam a característica **estriação transversal**, que somente pode ser observada em cortes longitudinais. (HE. Médio aumento.)

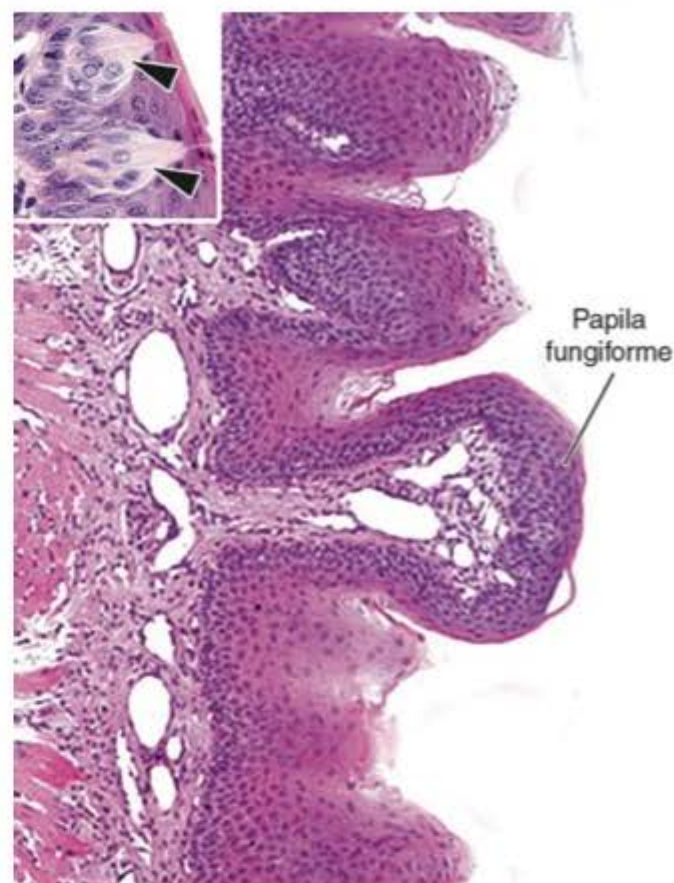
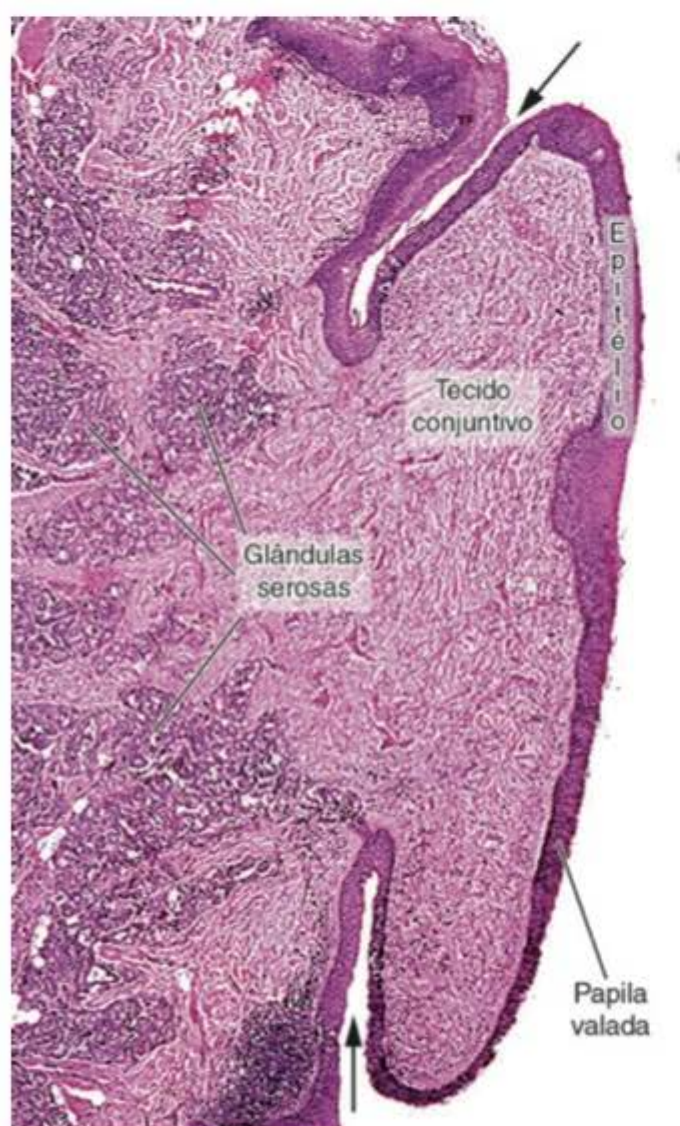
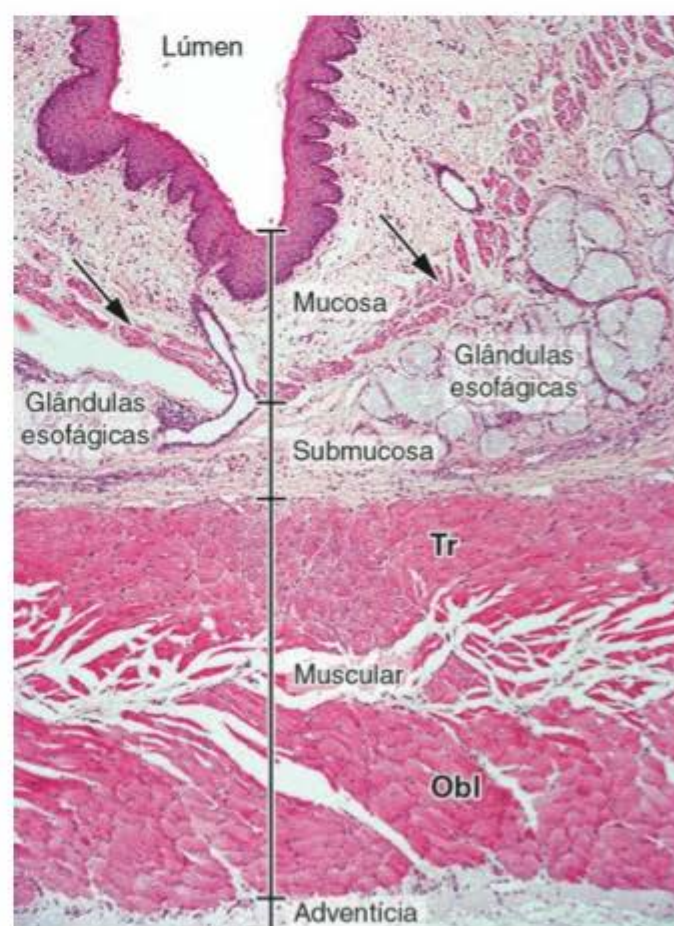
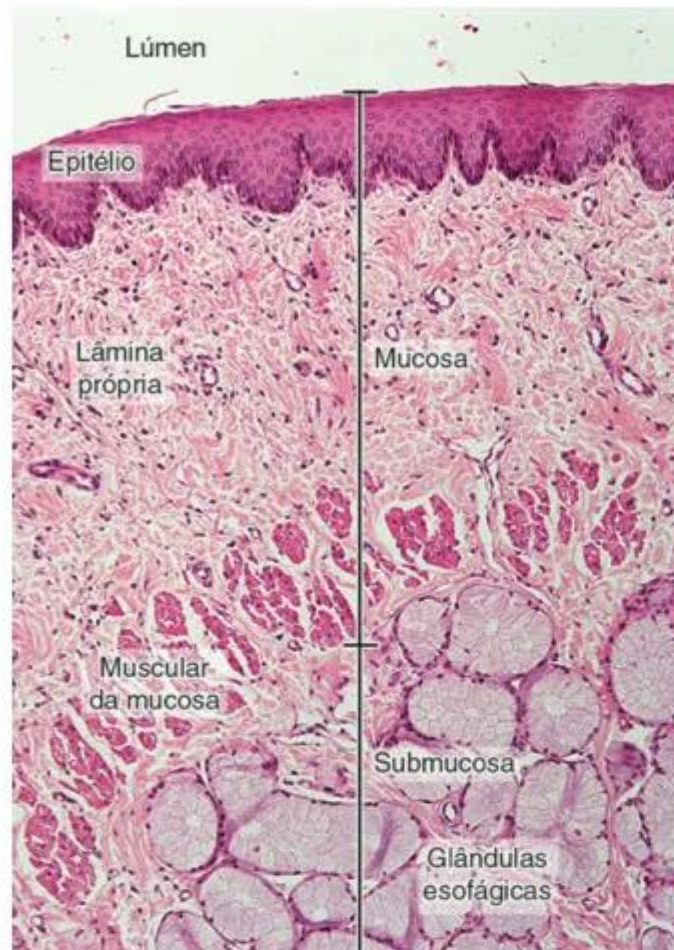
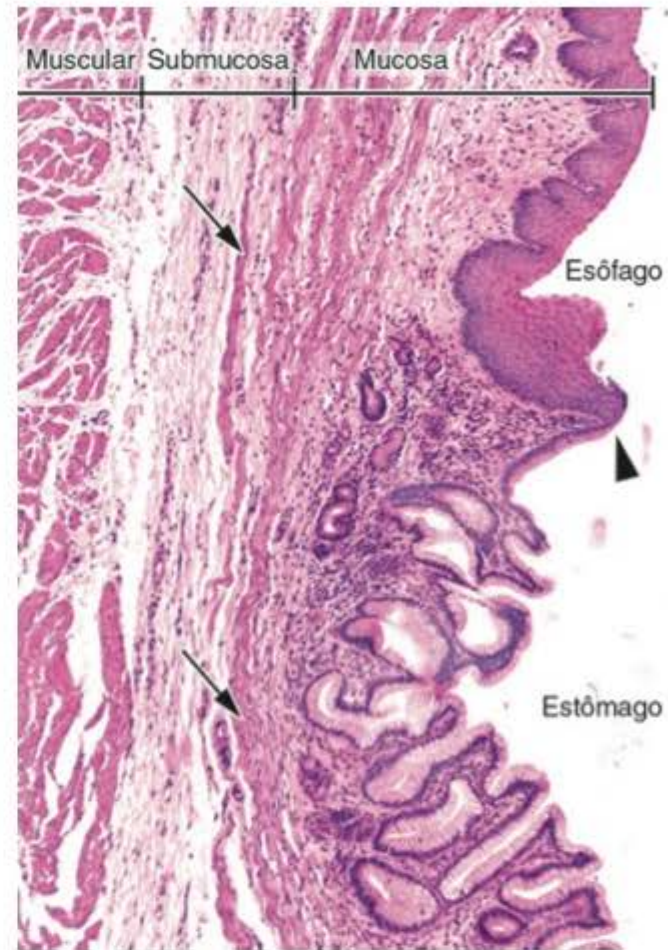
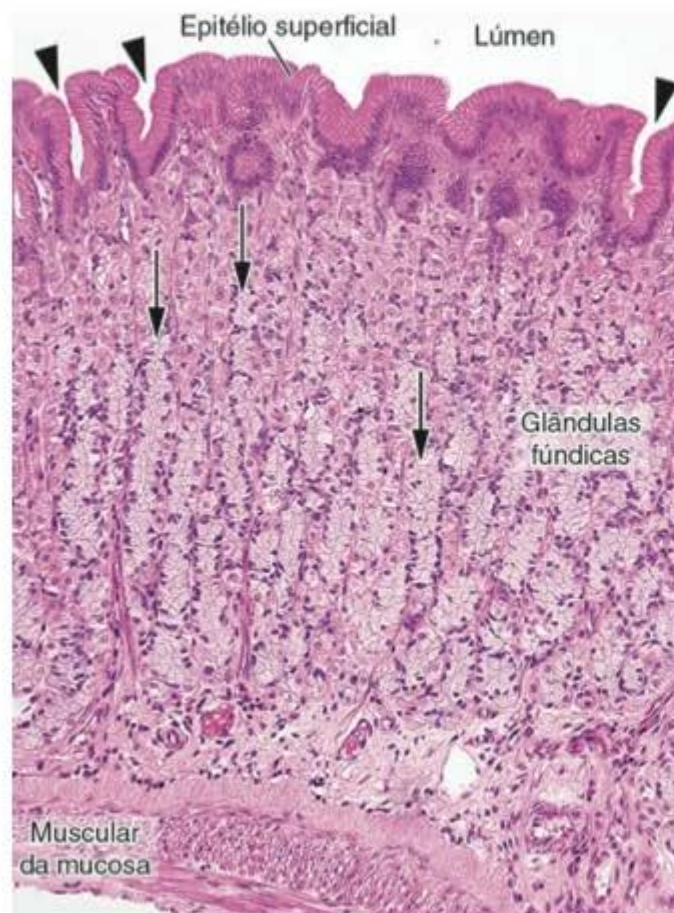
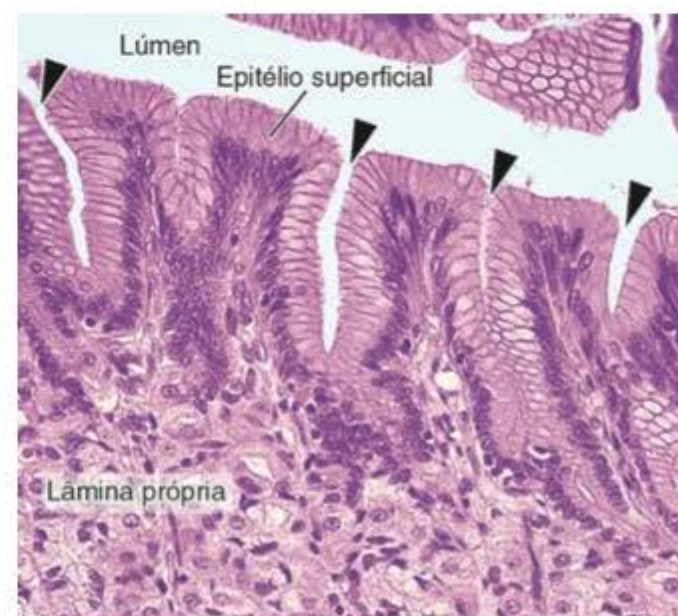
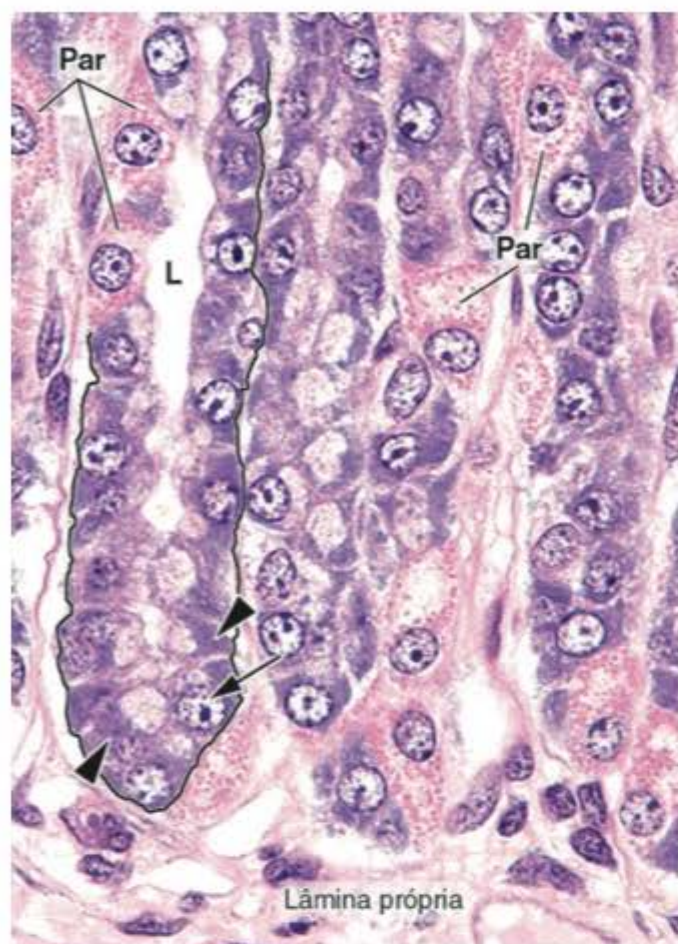
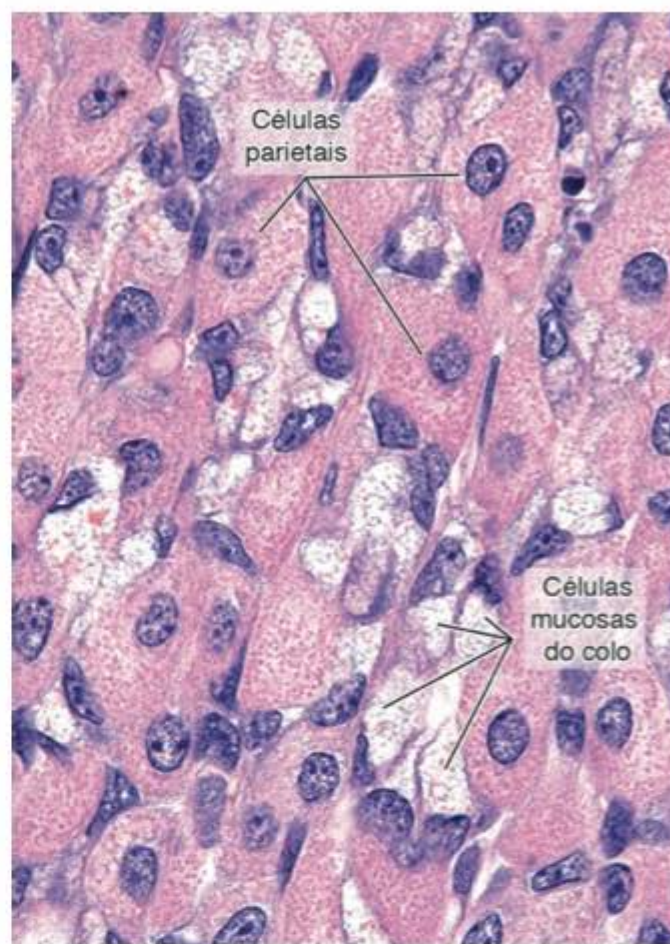
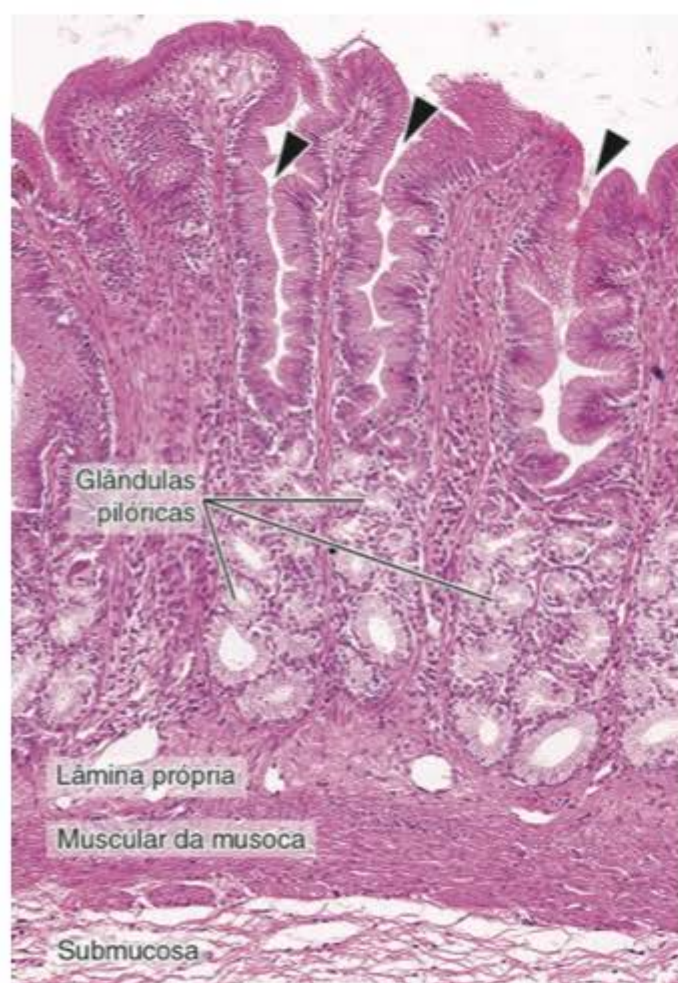
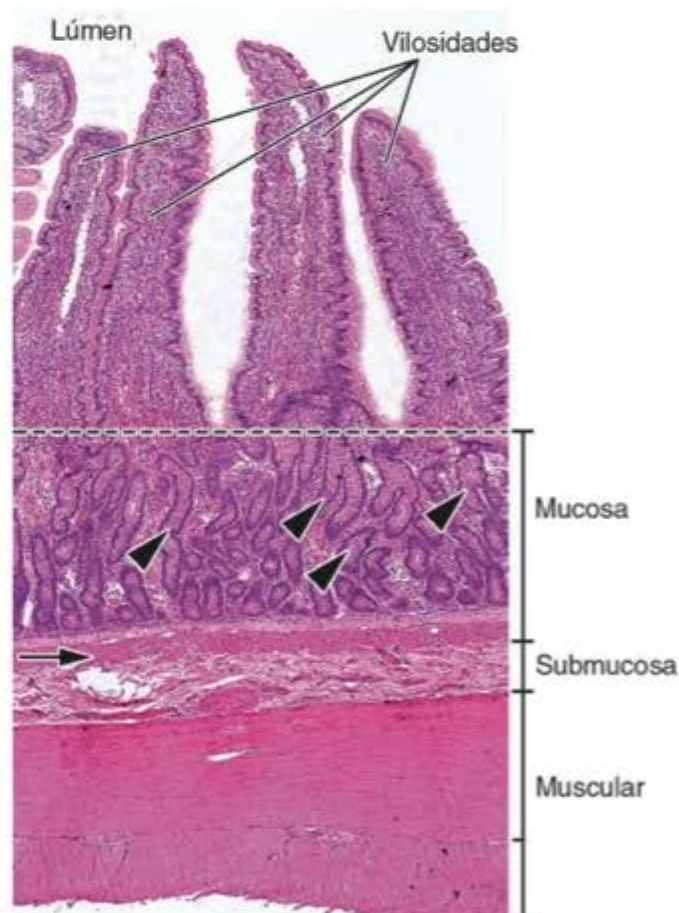
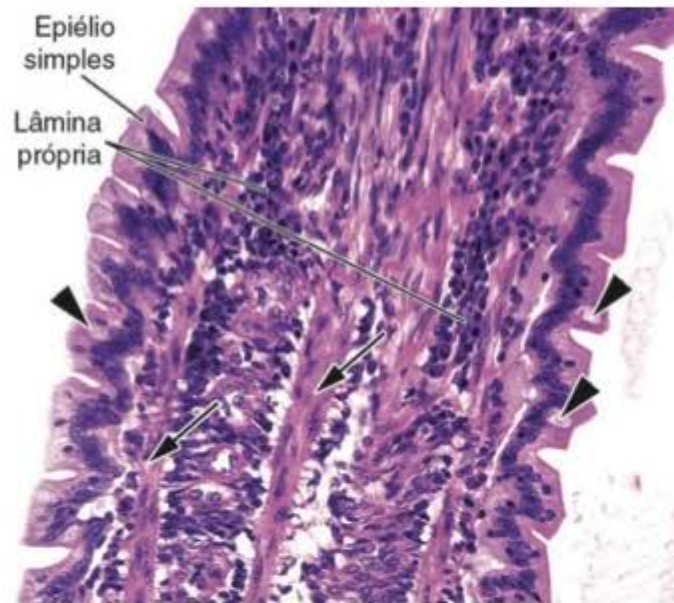
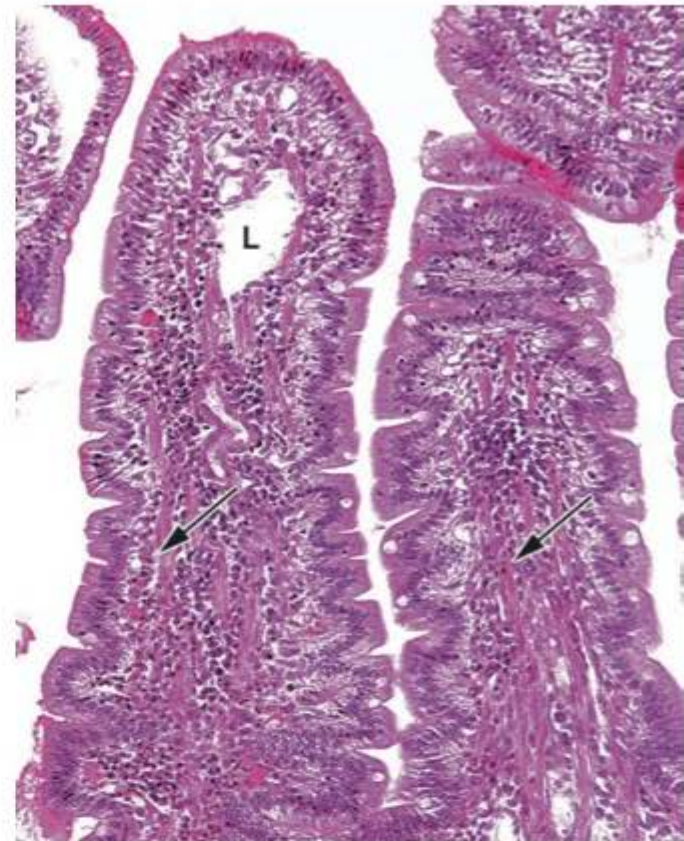
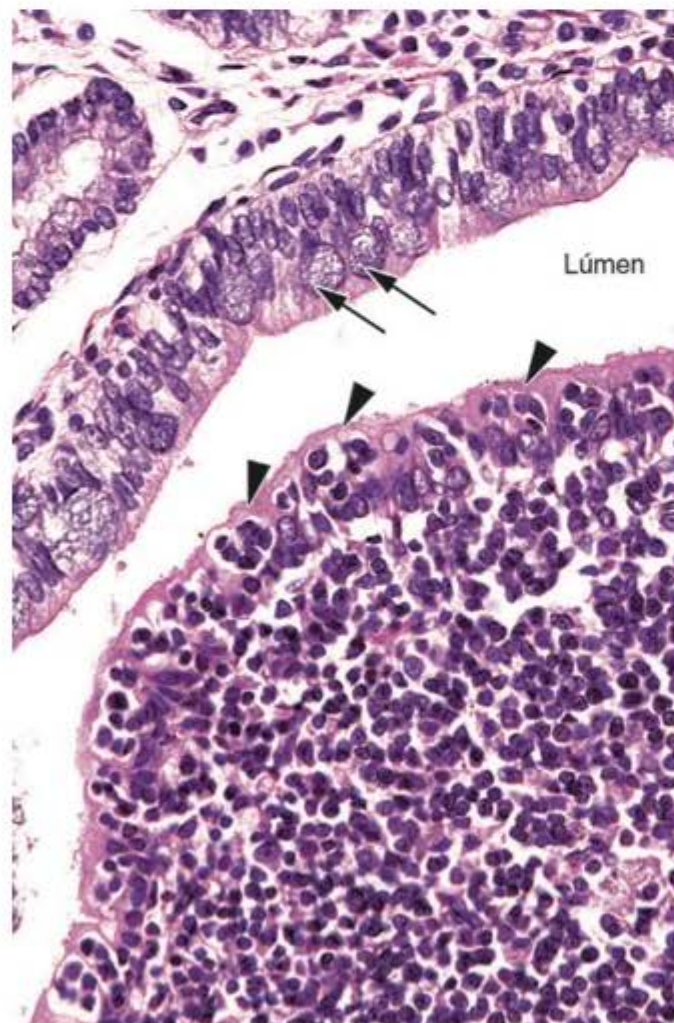
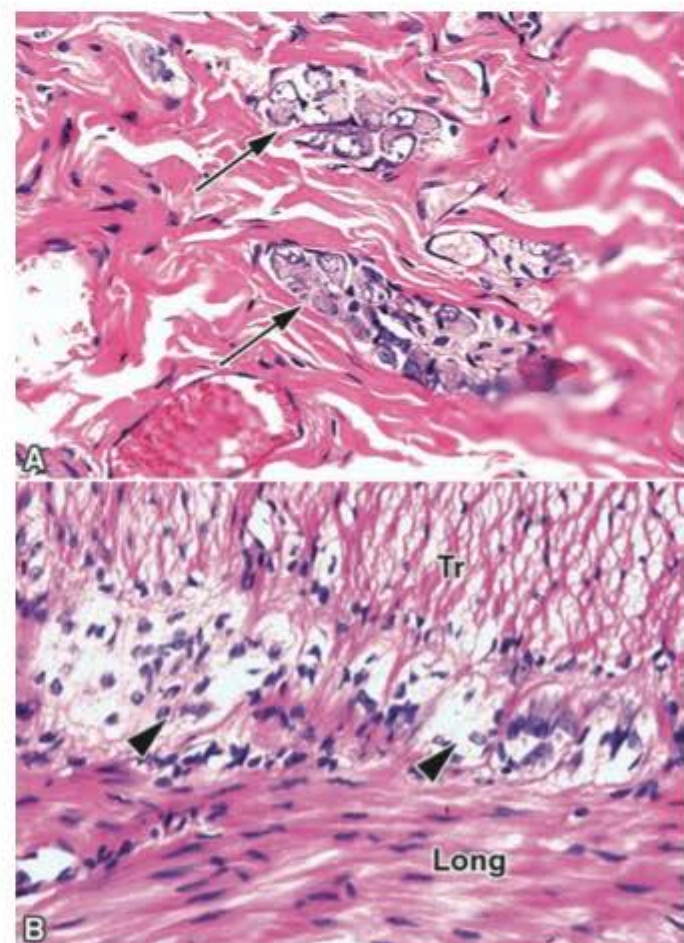
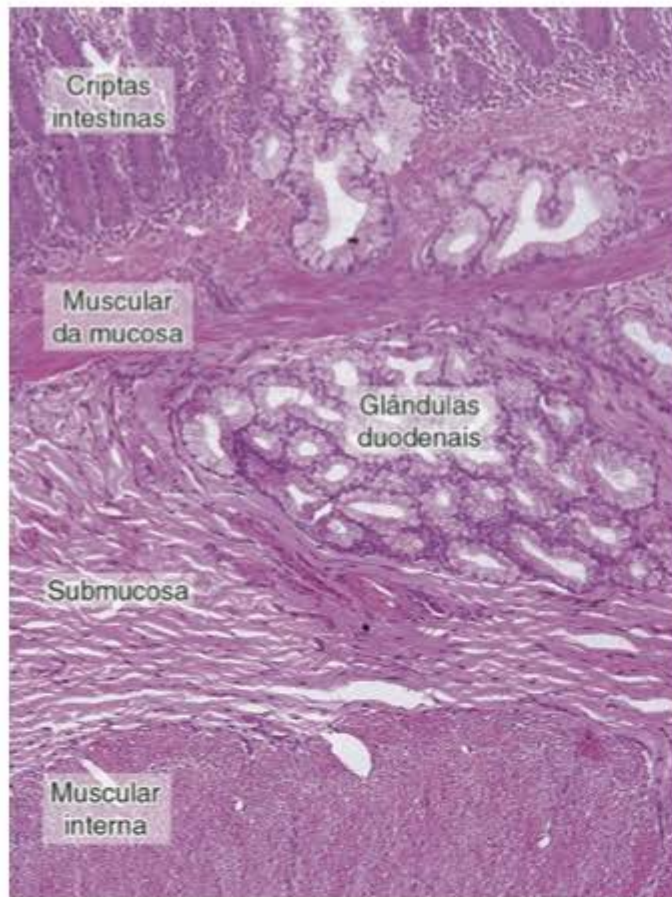
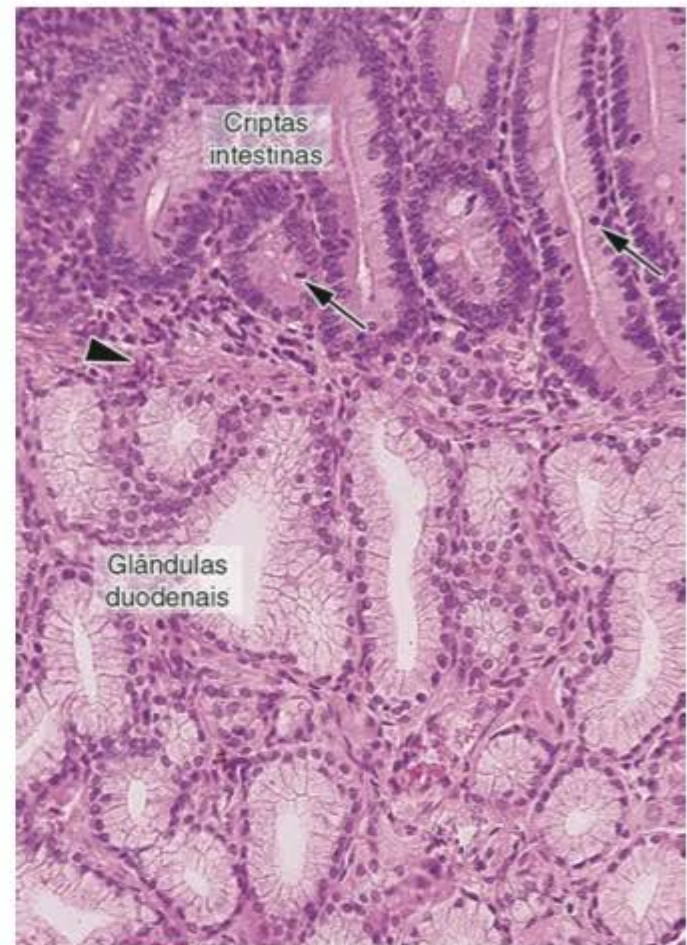
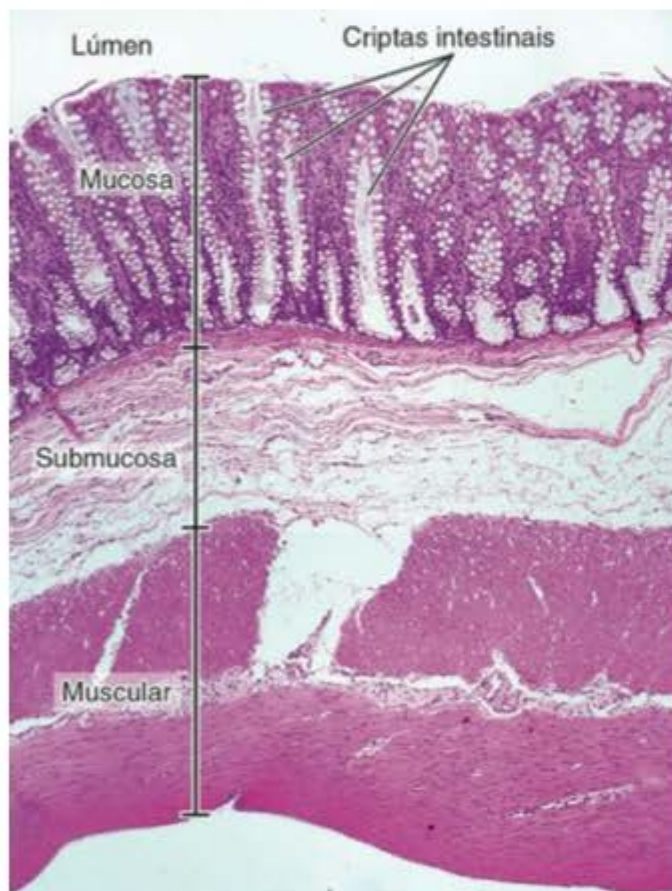
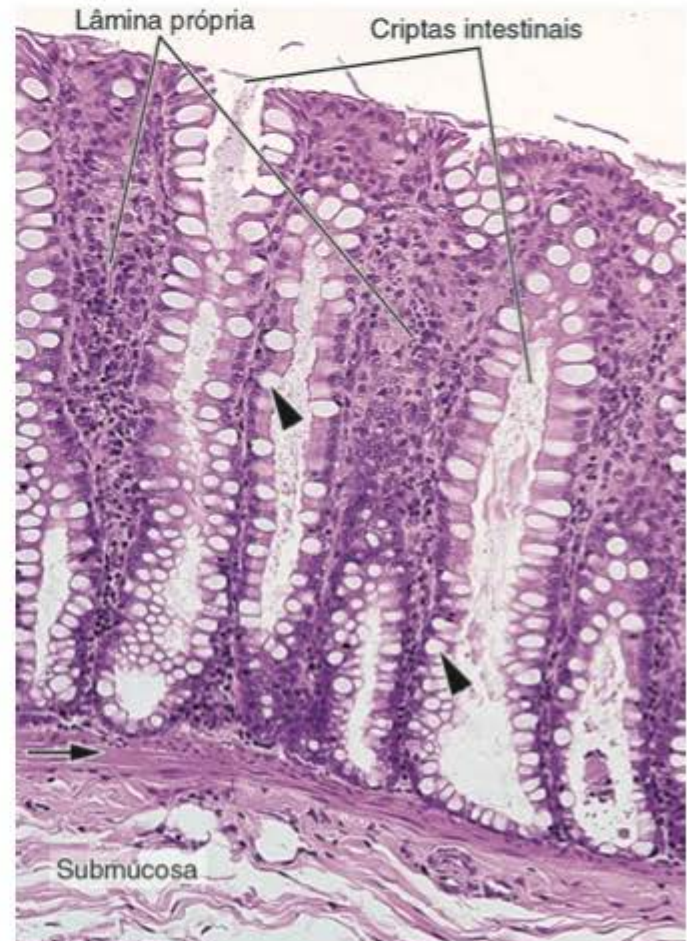
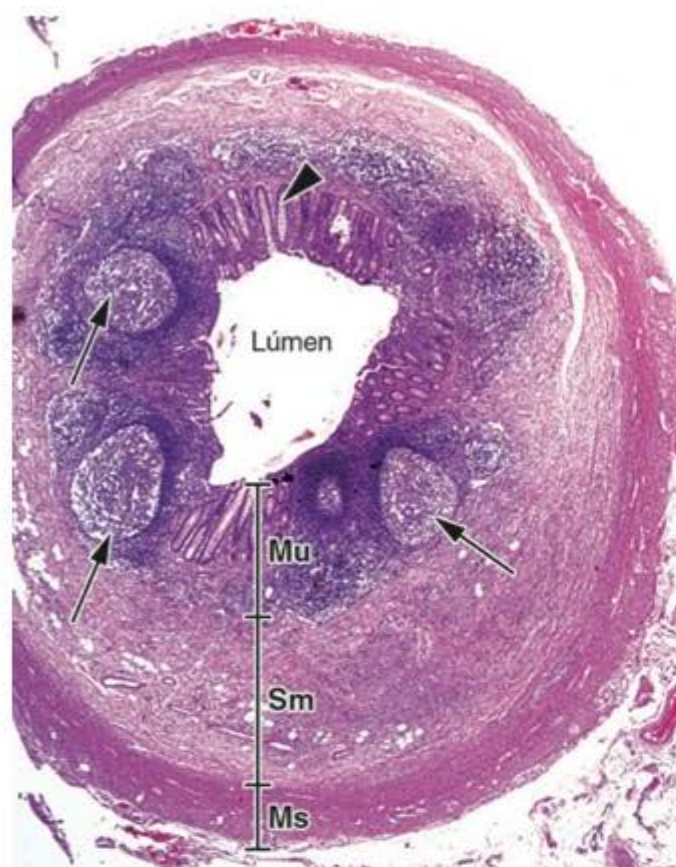
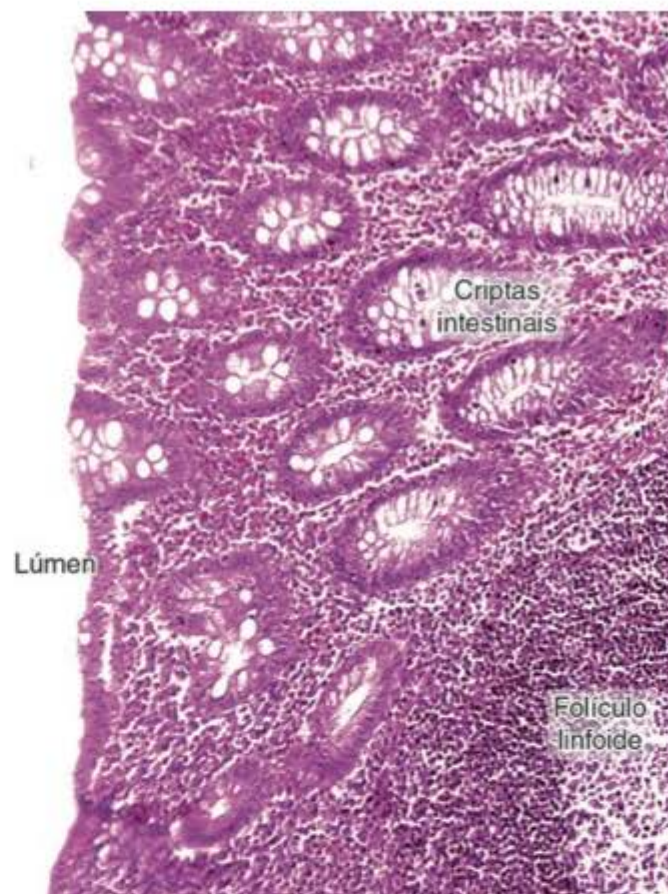
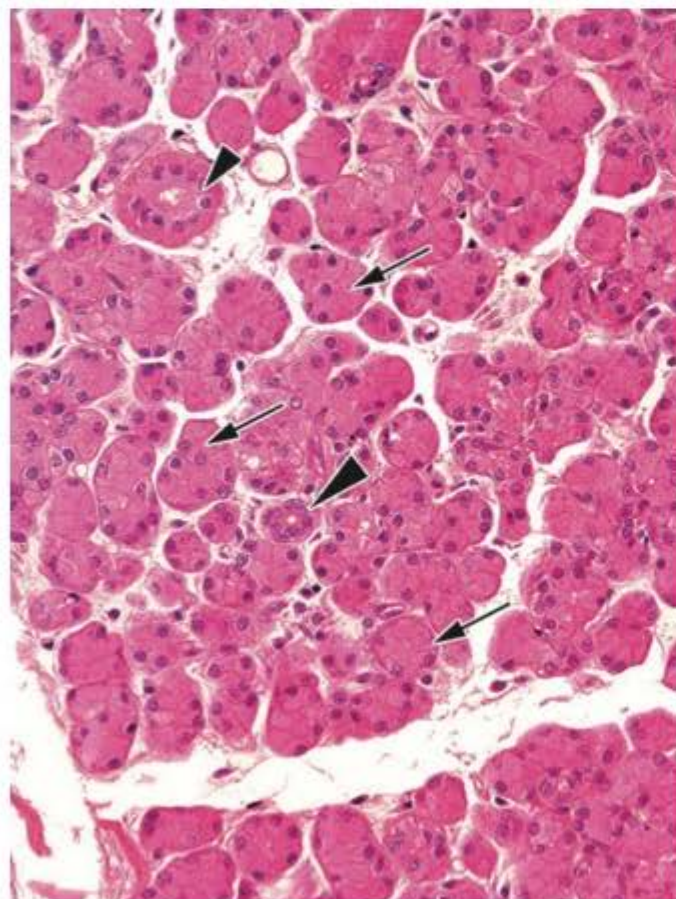
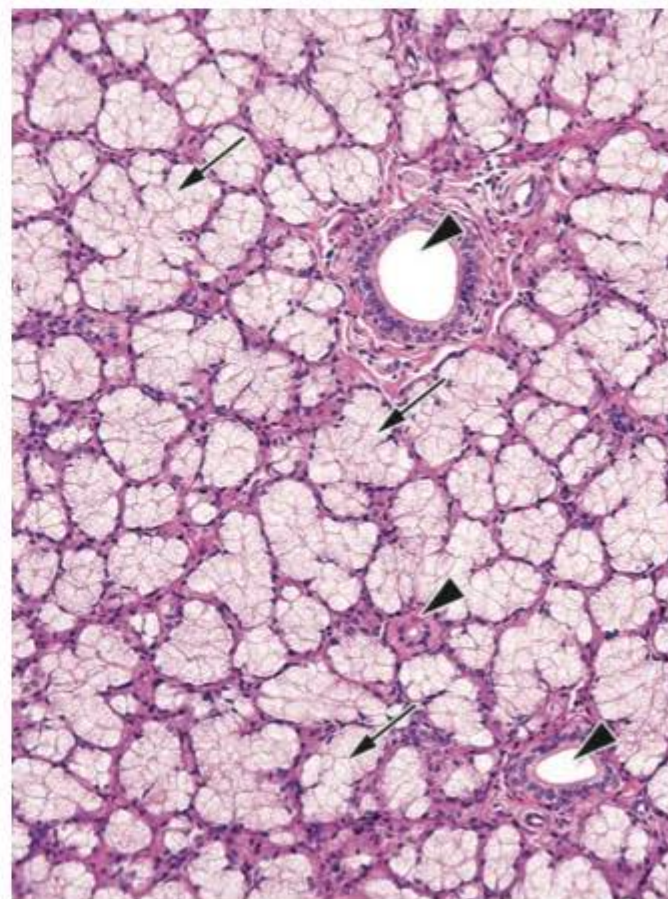
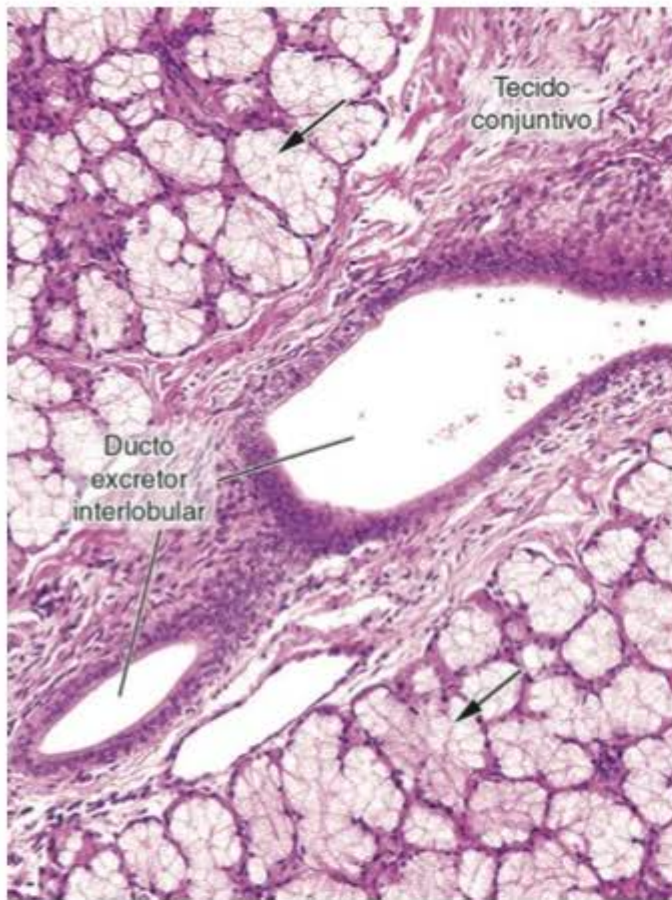
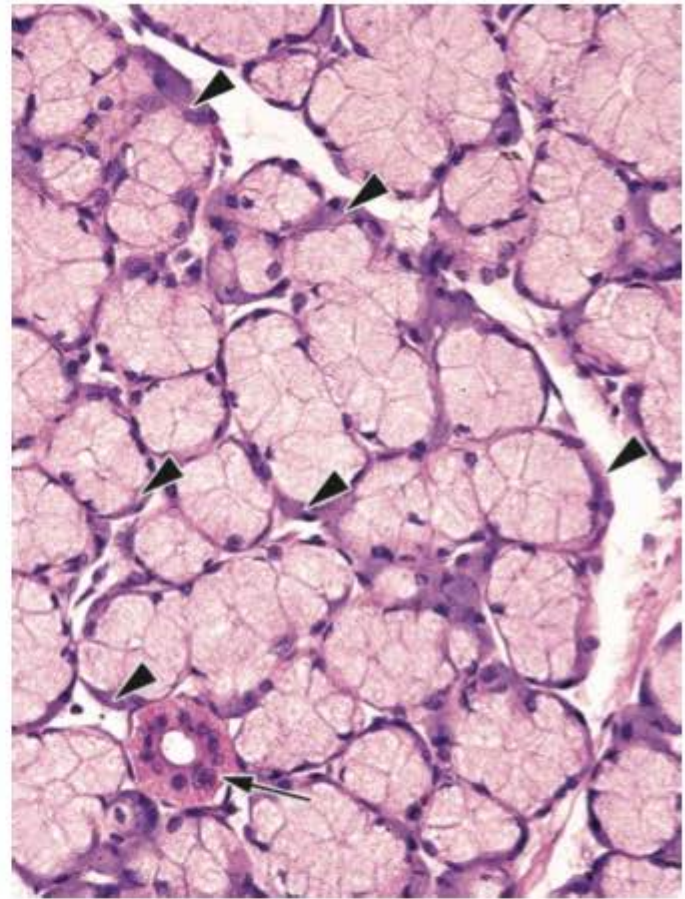
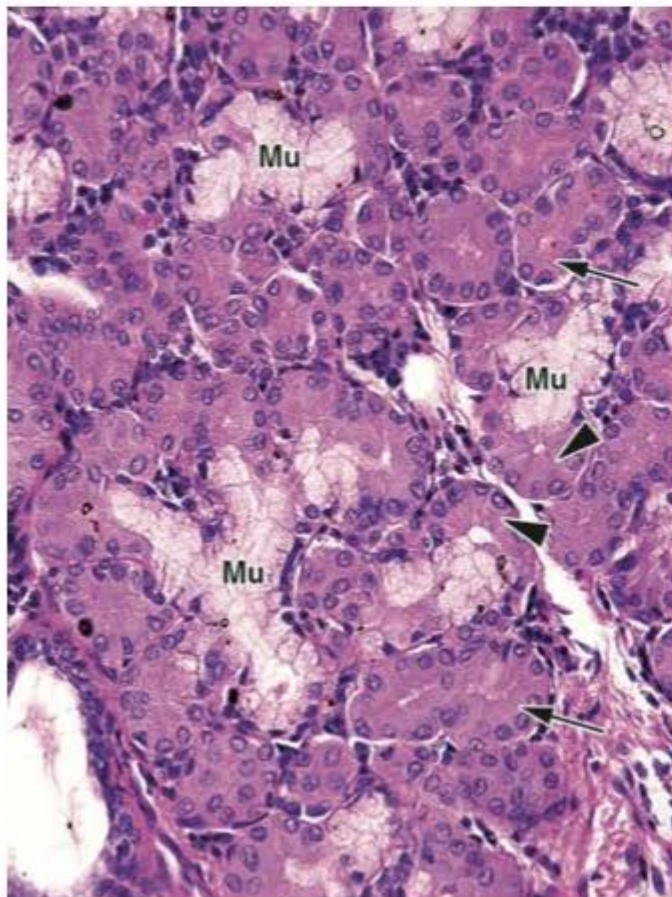
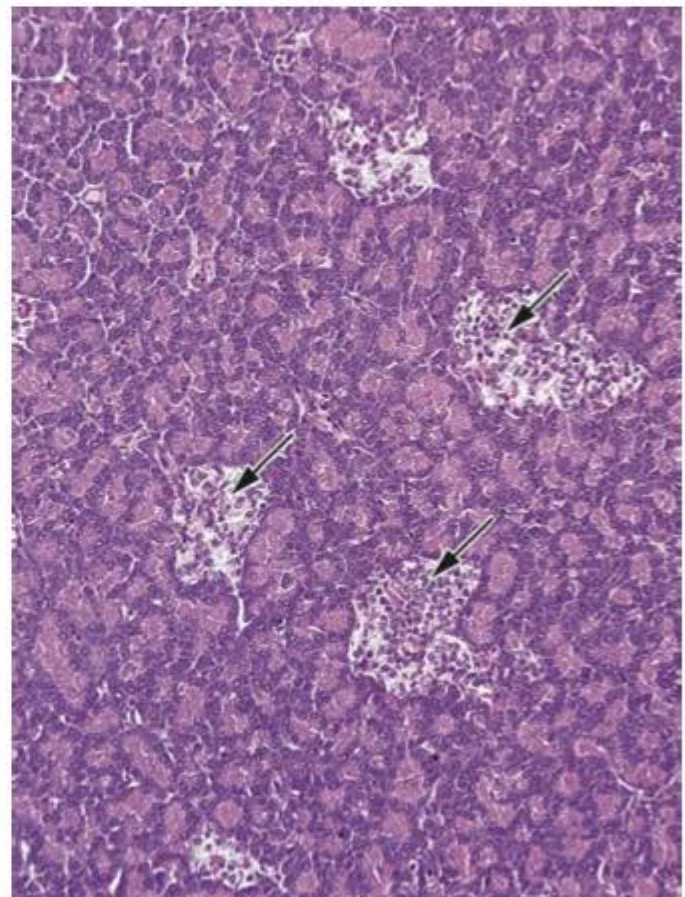
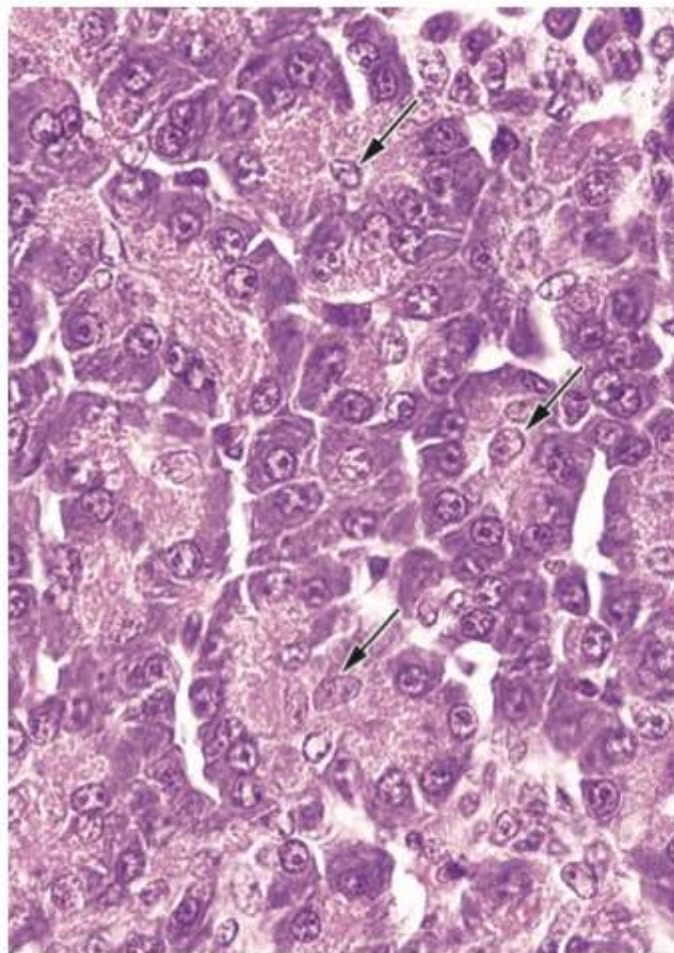
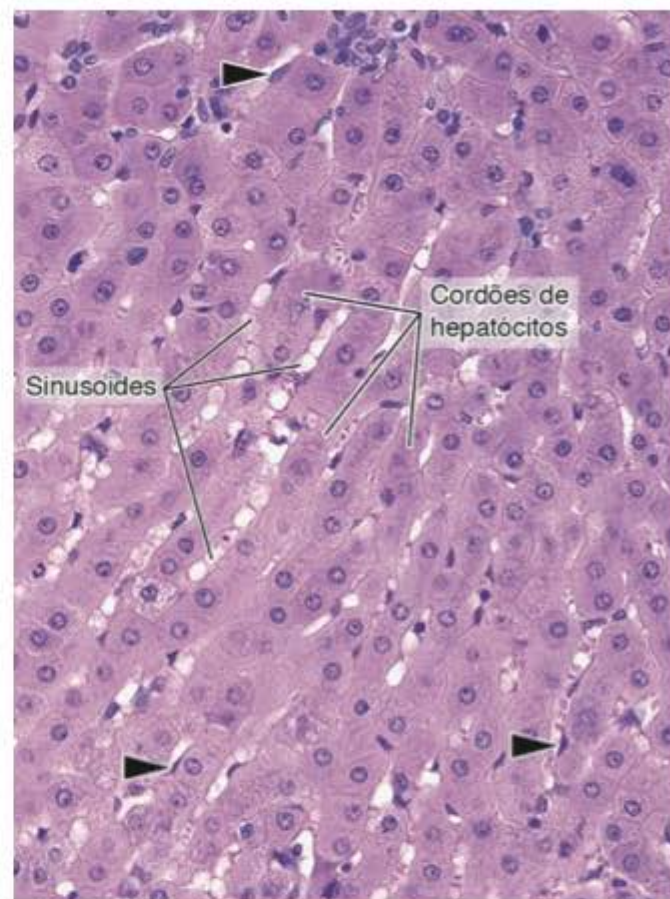
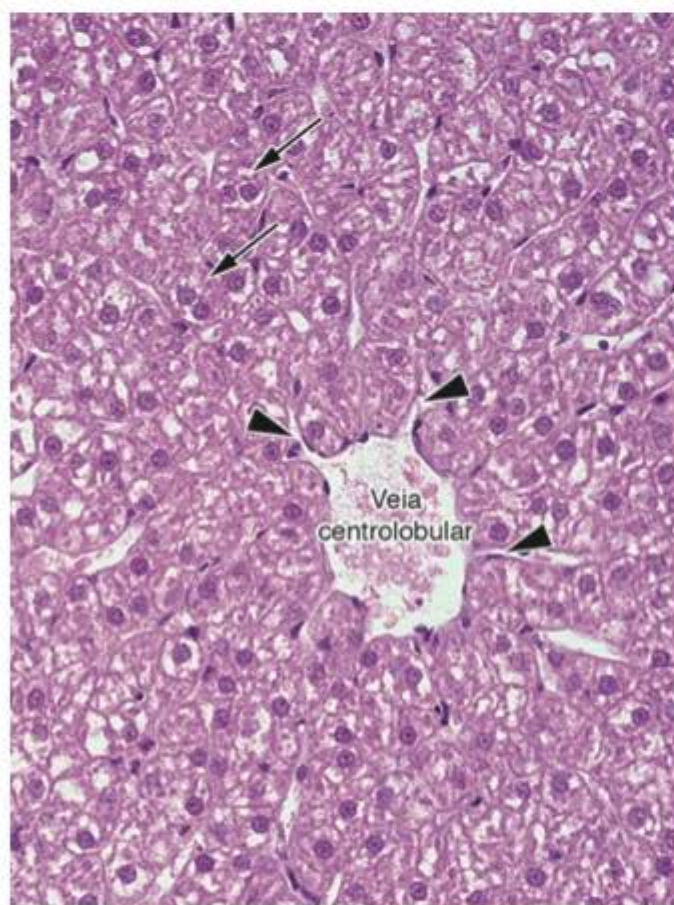
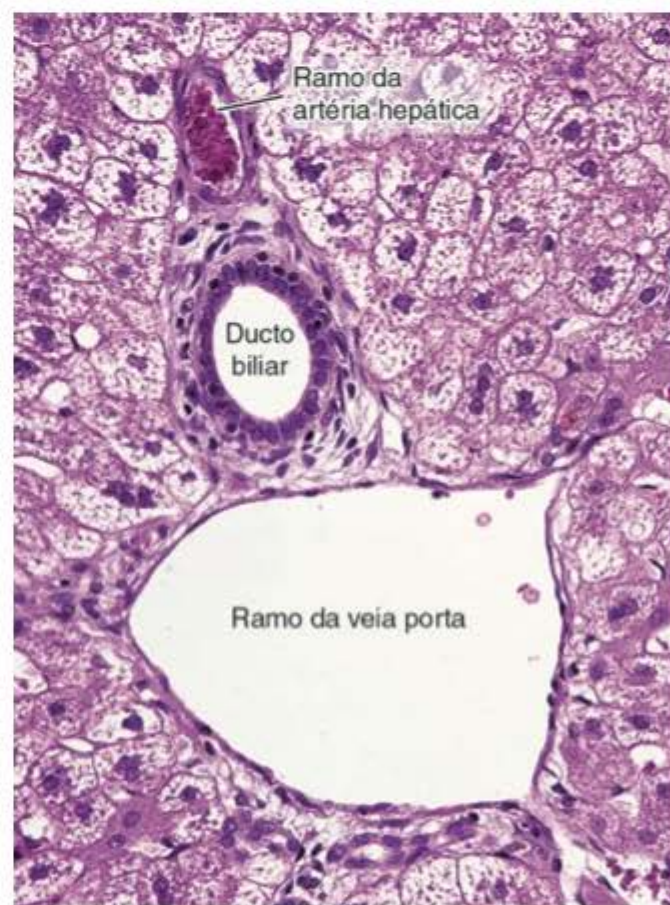
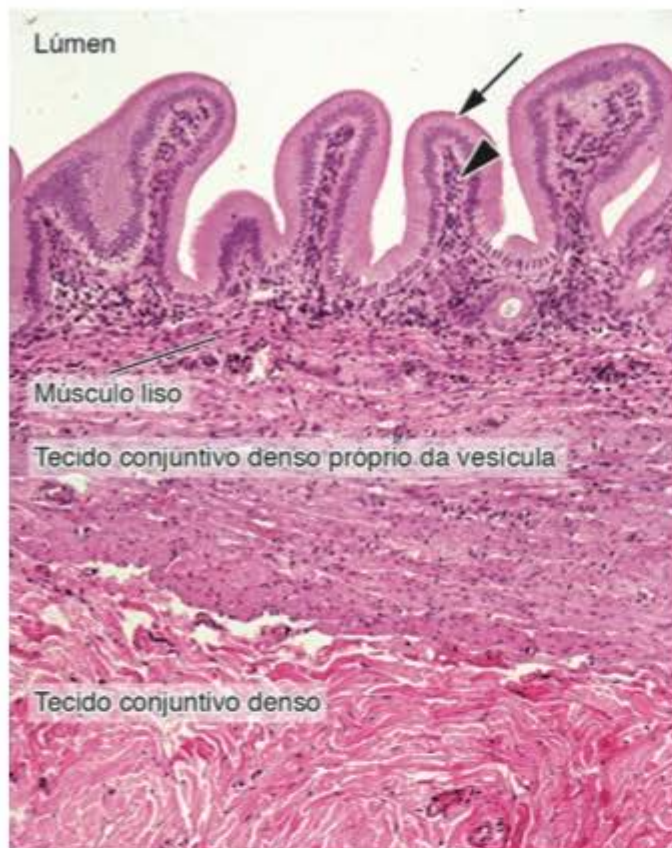
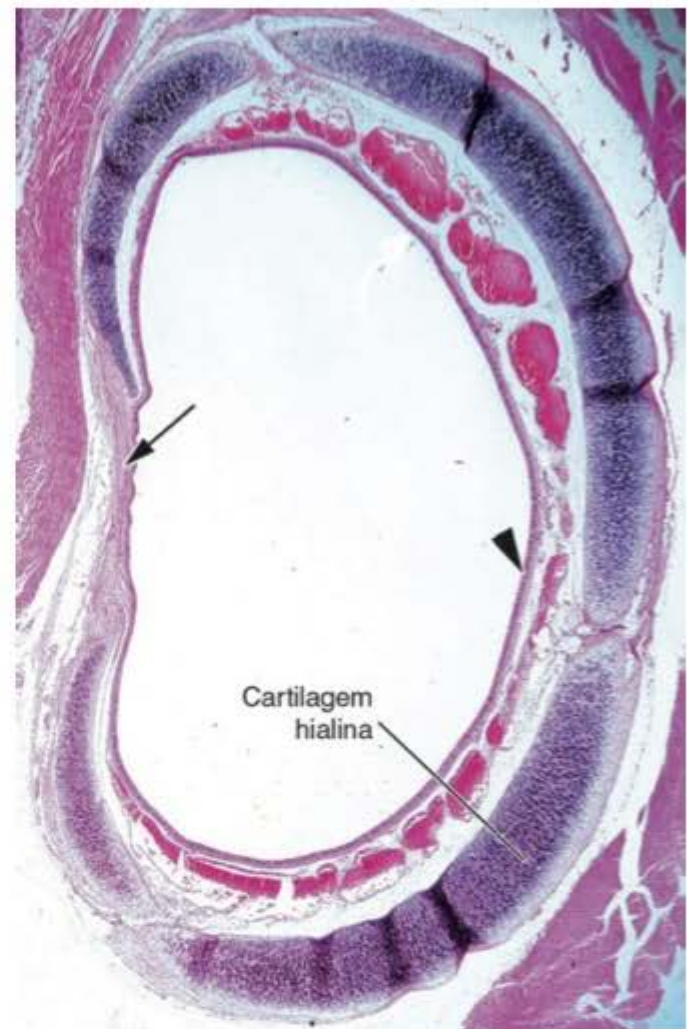
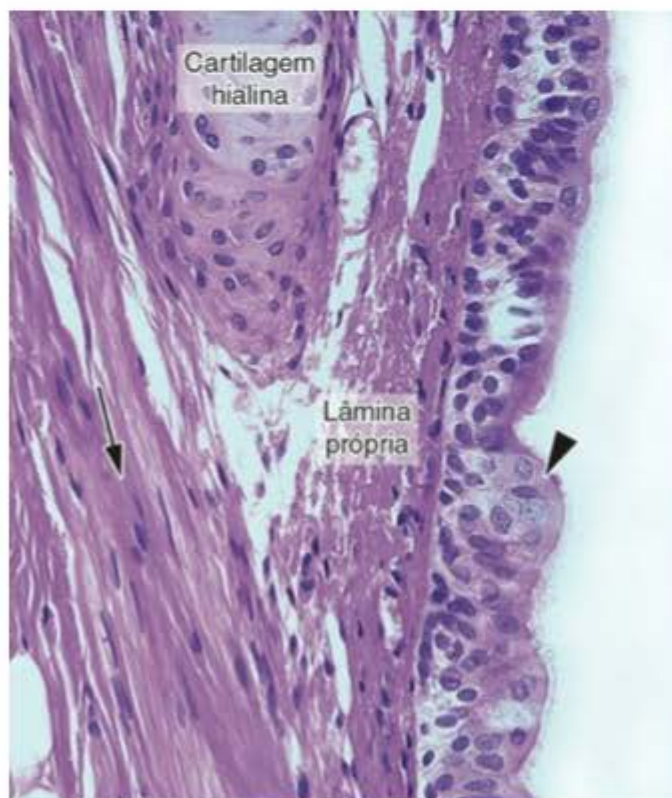
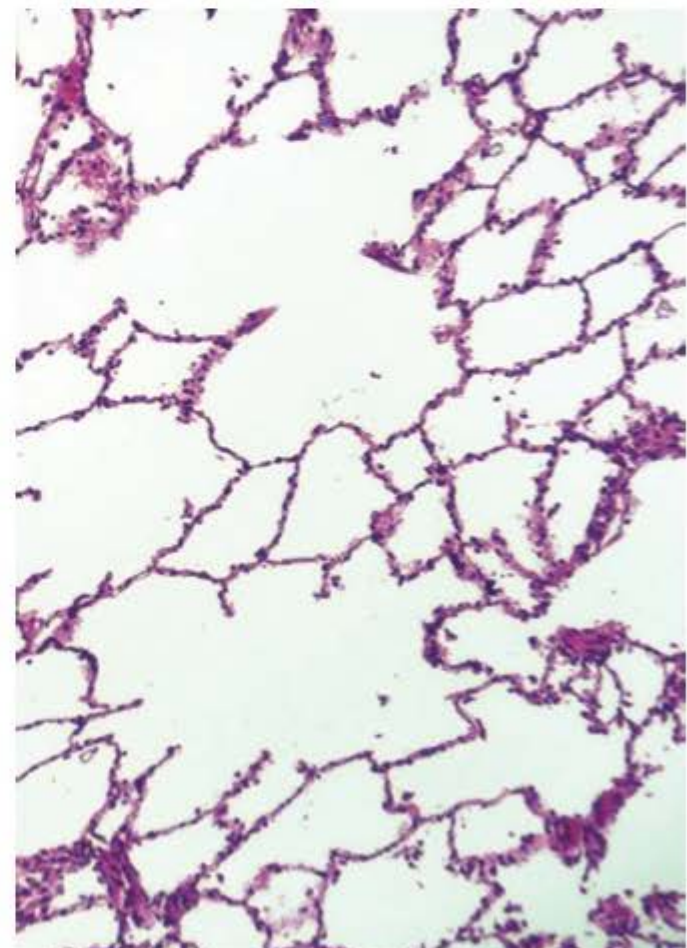
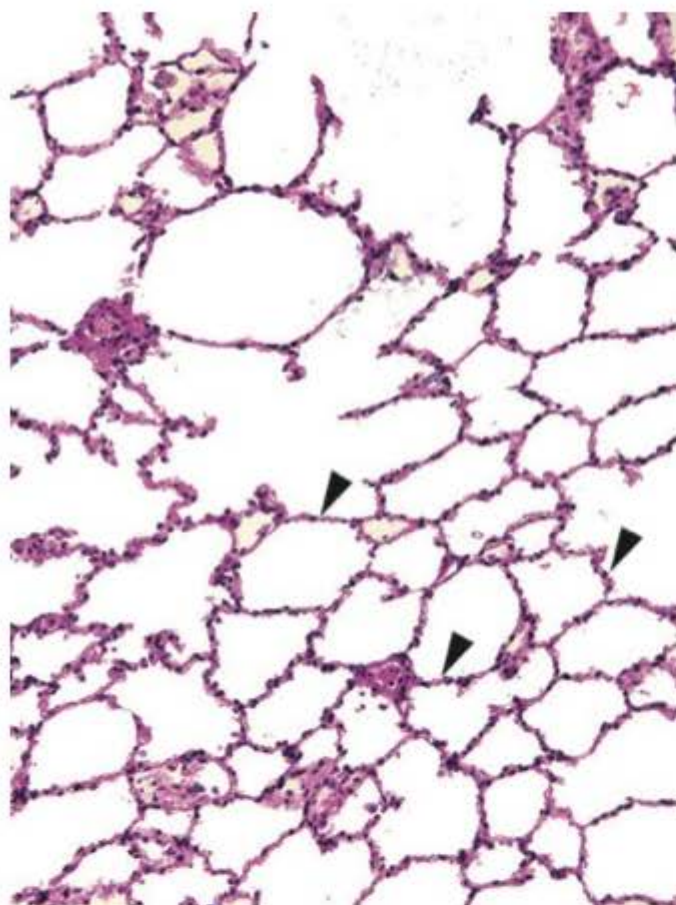
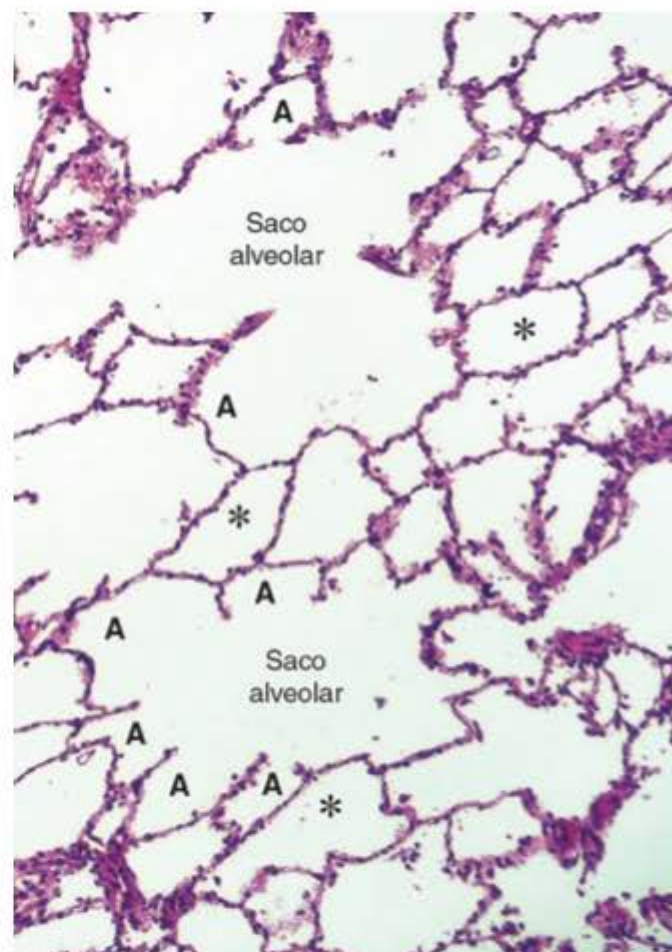
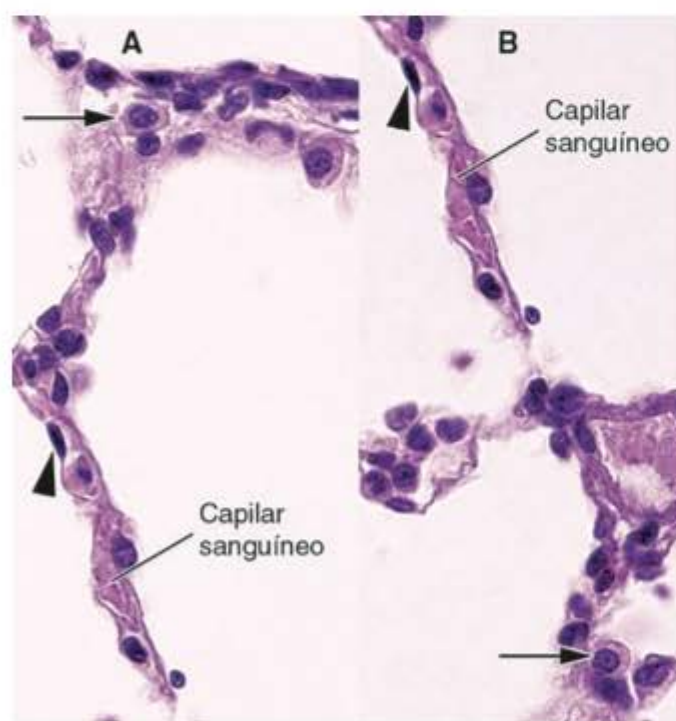
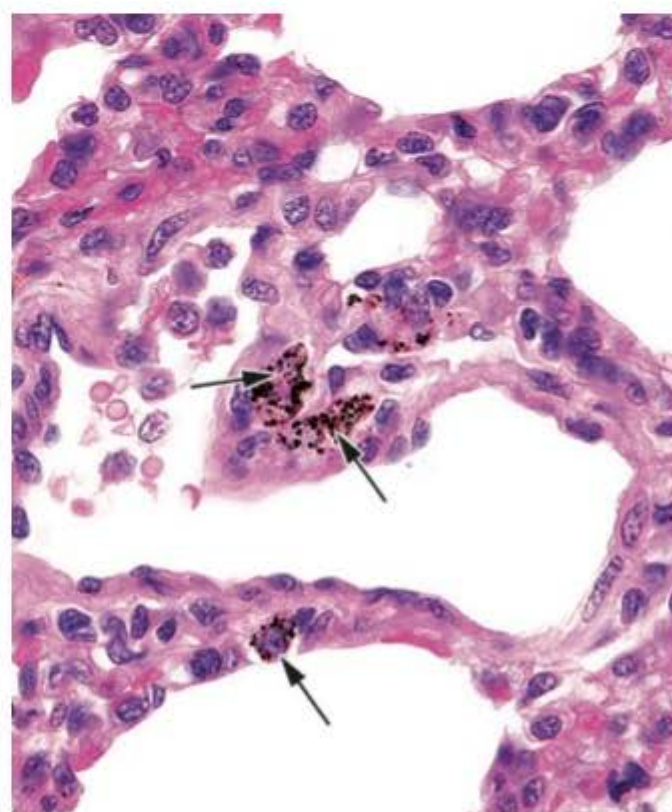
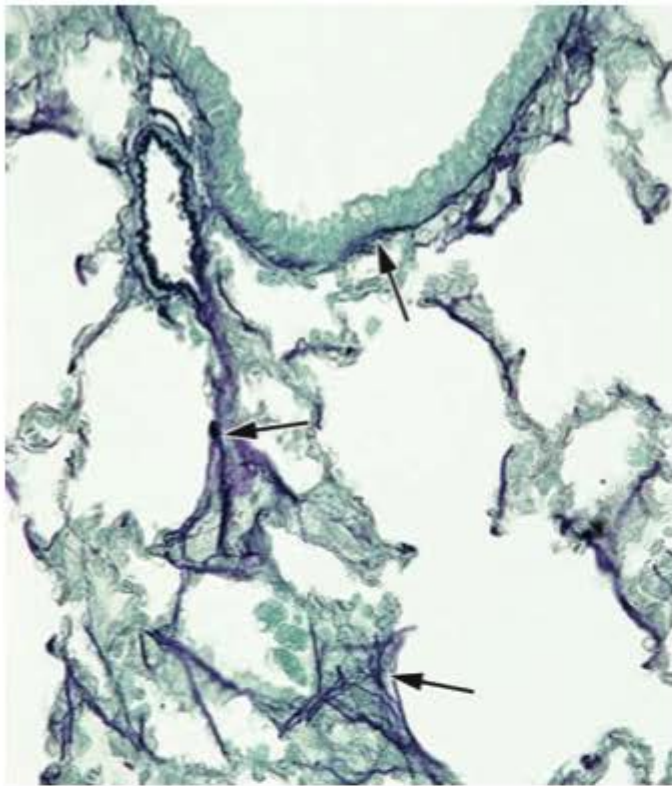
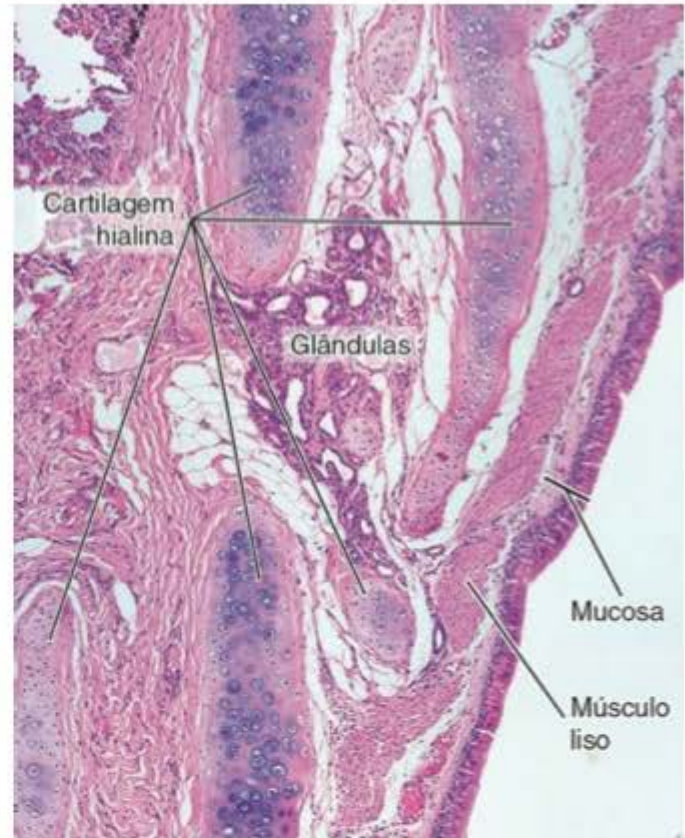
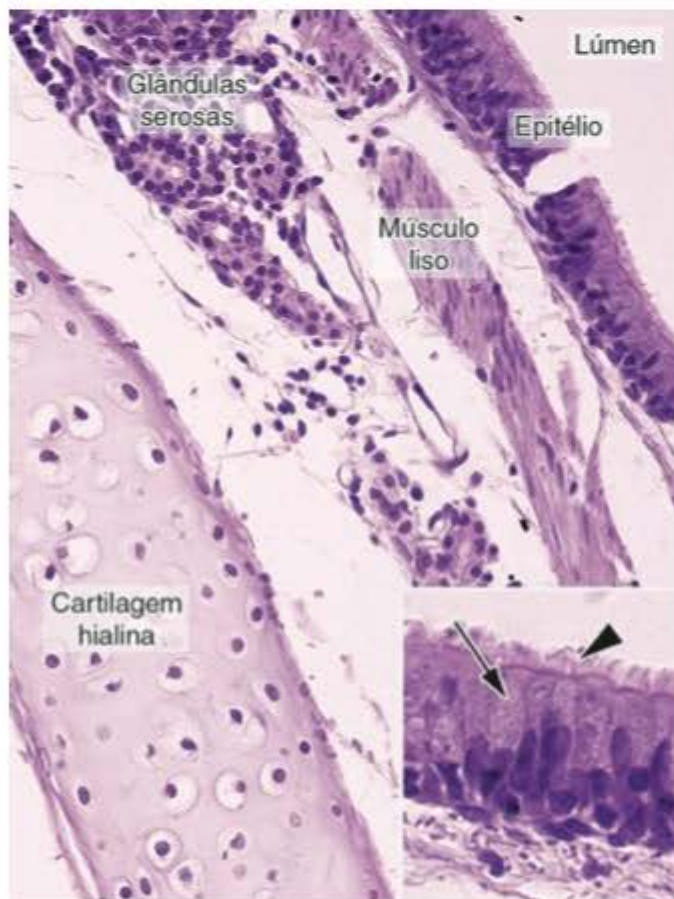
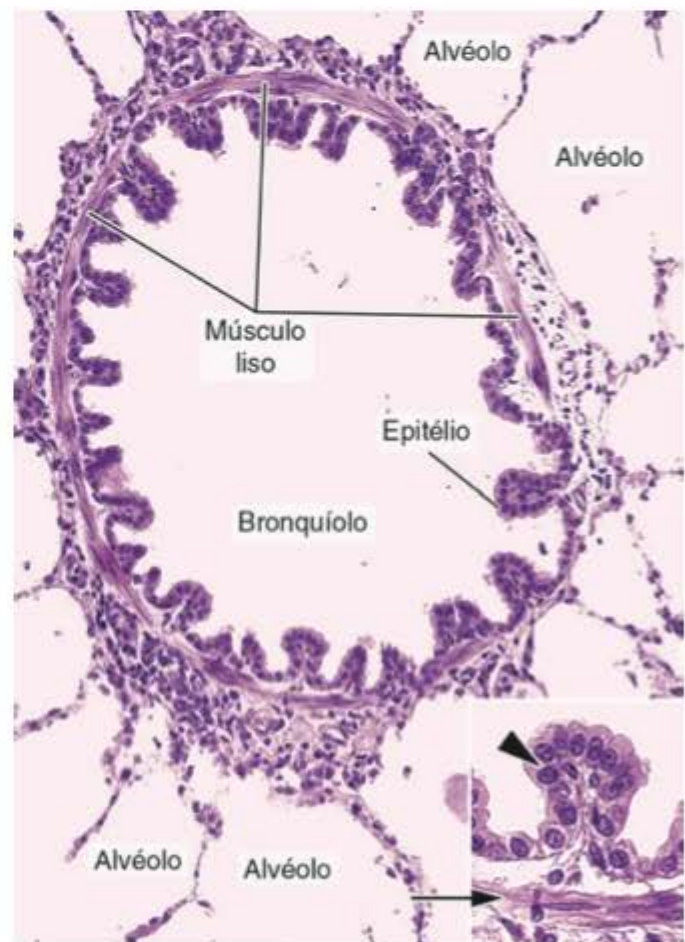
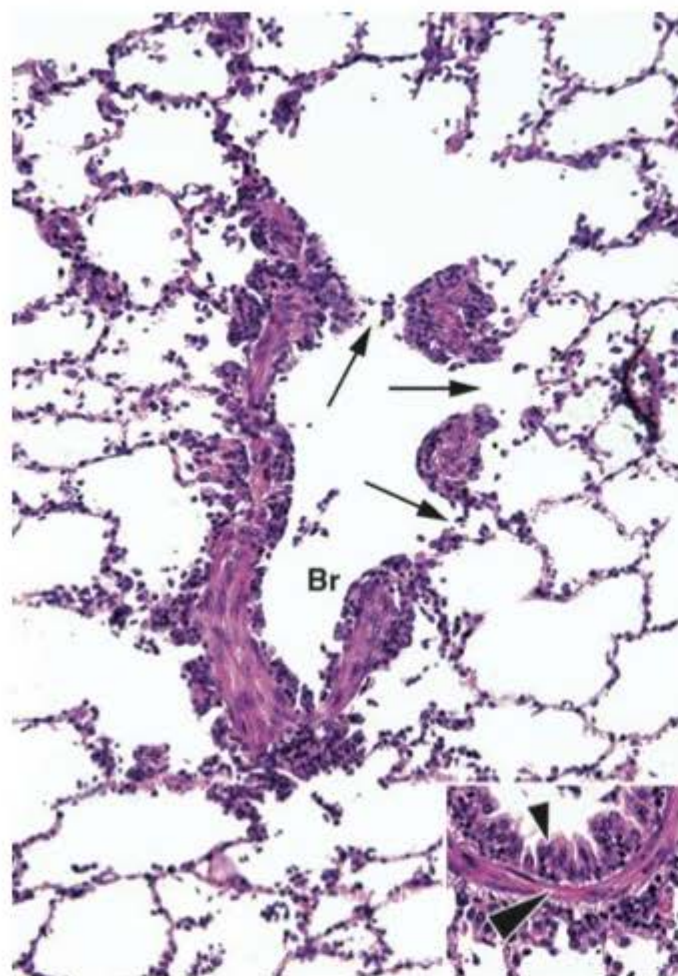
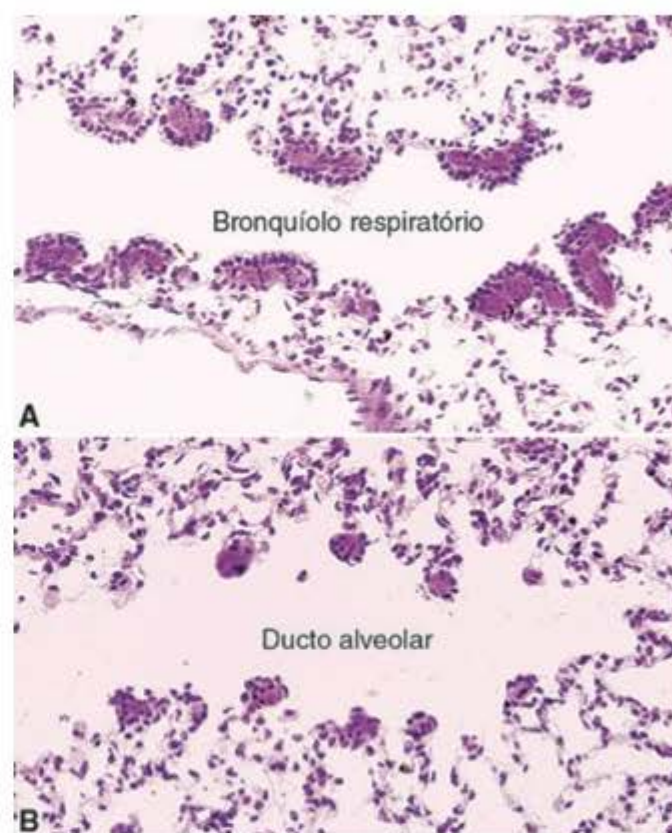
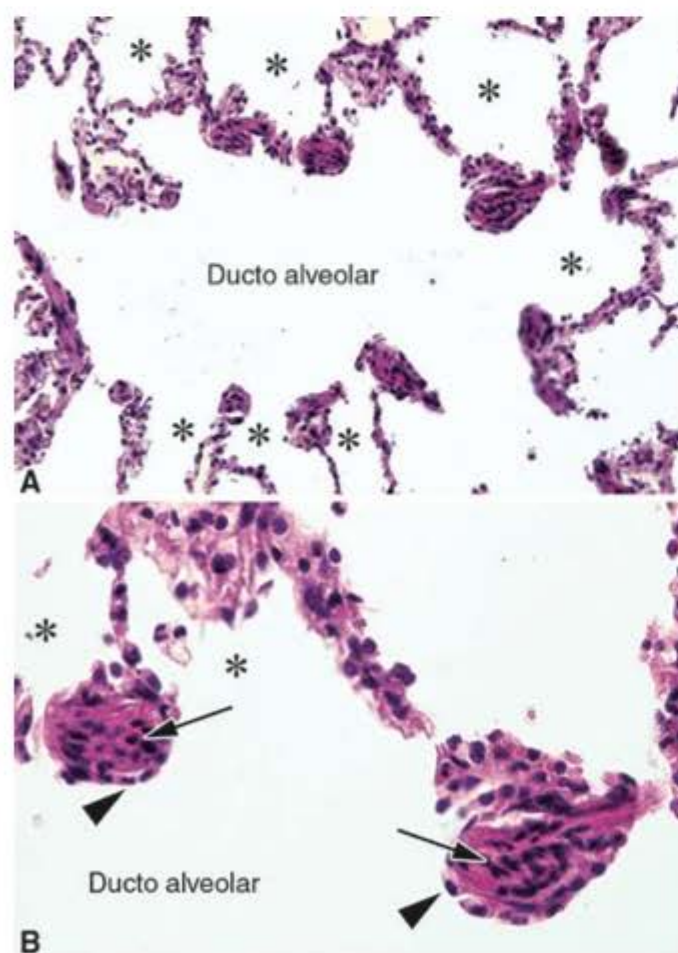
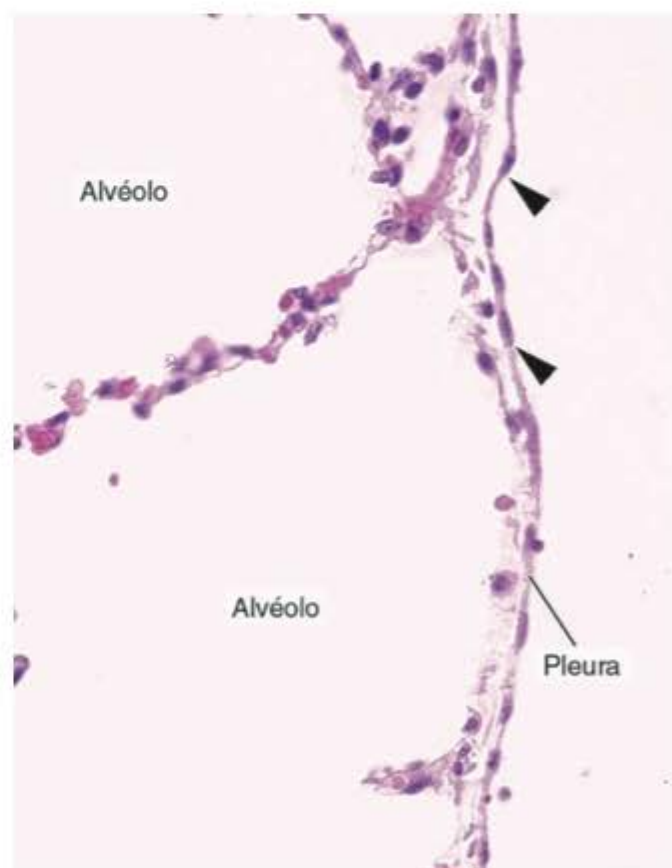
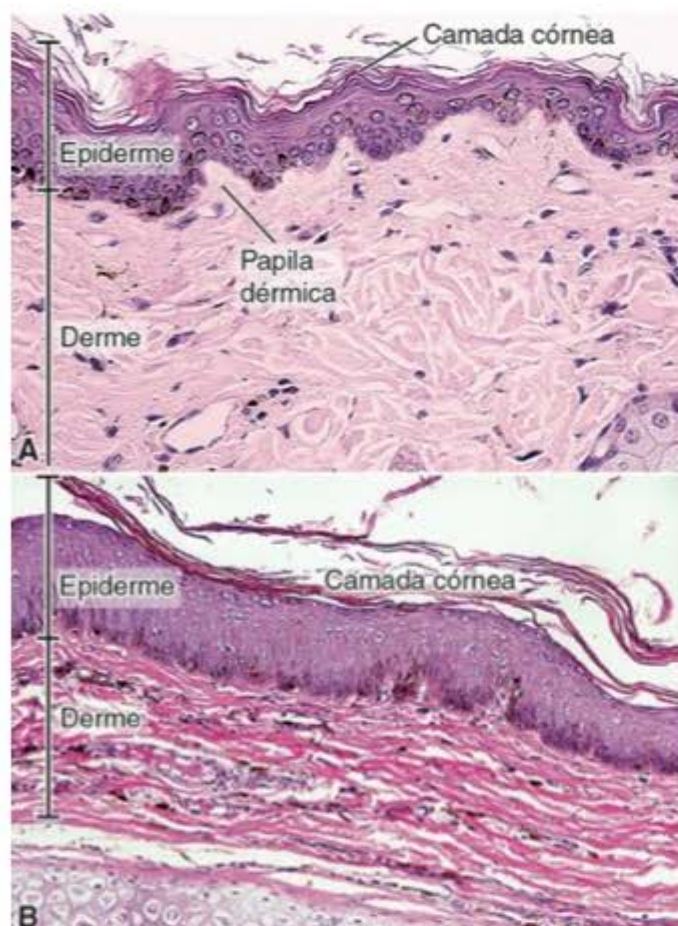
A10.4 Tecido muscular estriado esquelético. As **placas motoras** são locais ao longo de cada fibra em que terminações nervosas motoras fazem sinapse com a superfície da fibra. A imagem é de um preparado total, isto é, são fibras musculares inteiras que foram retiradas de um músculo e colocadas sobre uma lâmina histológica. São vistas três fibras, uma das quais exibe uma placa motora (*seta*) formada por inúmeras pequenas manchas que são os locais de sinapse. (Tricloreto de ouro. Pequeno aumento.)

A10.5 Tecido muscular estriado cardíaco em secção longitudinal. As principais características das fibras deste tecido são observadas na figura: fibras cilíndricas com **estriação transversal**; **núcleos em posição central** nas fibras (*setas*); presença de **linhas transversais escuras** mais espessas que as da estriação transversal, denominadas **discos intercalares** (*pontas de setas*). (HE. **A.** Médio aumento. **B.** Médio aumento [maior que a anterior].)

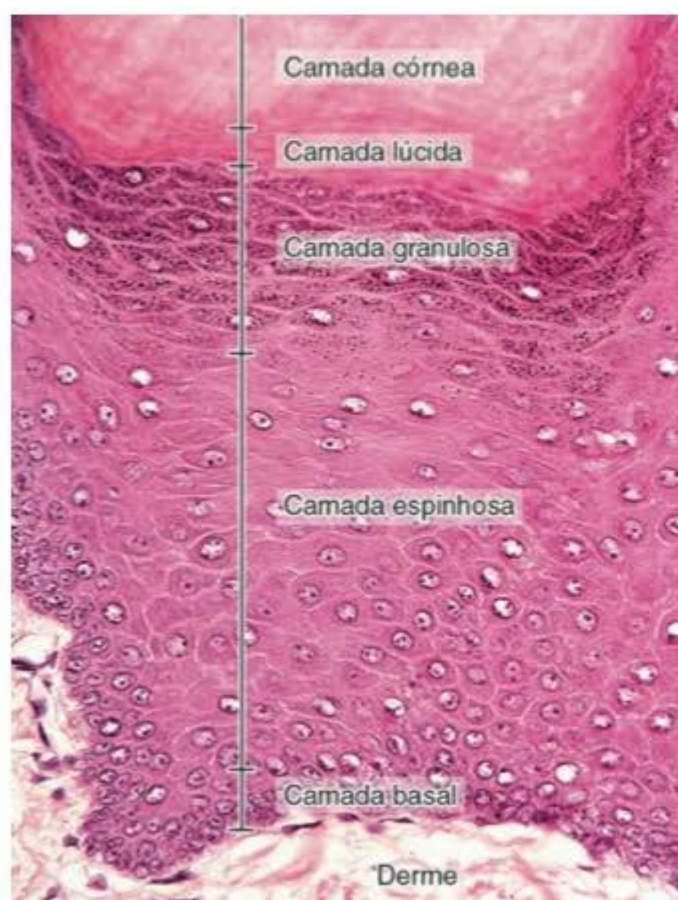
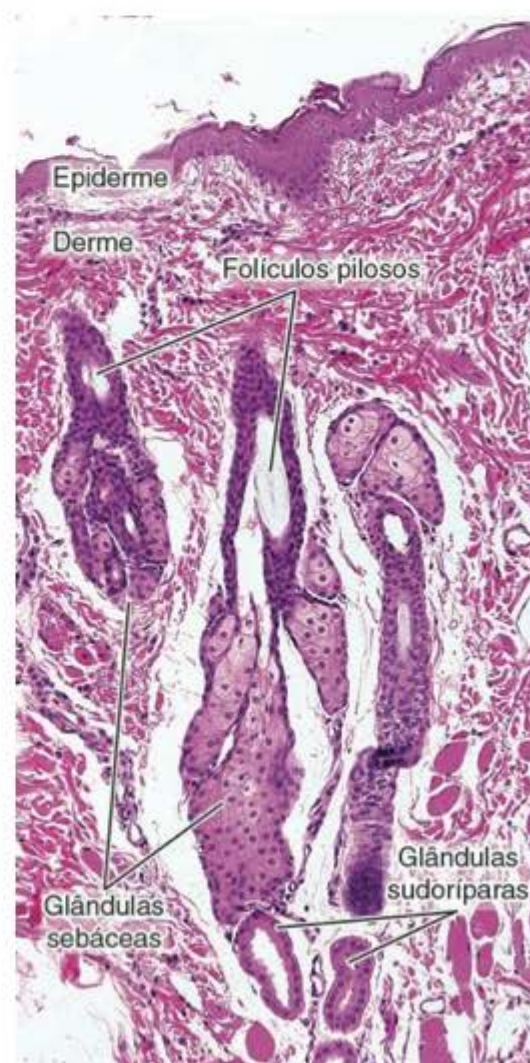
A10.6 Tecido muscular estriado cardíaco em secção longitudinal. Com colorações não rotineiras é possível observar melhor a **estriação transversal** e as **linhas espessas transversais** que constituem os **discos intercalares** (*setas*) também chamados **discos escalariformes** (*ponta de seta*) quando as linhas parecem se dispor como uma escada. (Hematoxilina fosfotúngstica. Médio aumento.)

A10.7 Tecido muscular estriado cardíaco. Uma secção transversal de suas fibras, uma das quais está destacada por uma linha, mostra os **núcleos em posição central** em cada fibra (*pontas de seta*) e cortes transversais de **miofibrilas**. Estriação transversal e discos intercalares só podem ser vistos em secções longitudinais das fibras. (HE. Médio aumento.)

A10.8 Tecido muscular liso. Suas células são **fusiformes**, com as extremidades em ponta (*setas*), ao contrário das fibras estriadas, que são cilíndricas. Seus **núcleos ocupam a porção central,** mais dilatada da célula (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A10.9 Tecido muscular liso. Em corte transversal se observa que as células musculares lisas quase sempre se agrupam em pequenos **feixes de fibras paralelas**. Os **núcleos ocupam posição central** (*pontas de seta*), porém nem todas as fibras mostram núcleos por que não foram seccionadas no local onde este estava situado. (HE. Médio aumento.)

A10.10 Tecido muscular liso. A distinção de fibras musculares lisas quando seccionadas transversalmente nem sempre é muito fácil. A figura mostra a parede muscular de intestino, o qual contém fibras secionadas longitudinalmente e transversalmente. As estruturas mais claras, indicadas pelas *pontas de seta* fazem parte do **plexo nervoso mioentérico**. (HE. Médio aumento.)

A10.11 Tecido muscular liso em secção longitudinal. Este tecido pode ser às vezes confundido com tecido conjuntivo denso modelado ou não modelado (mostrado na figura). Nas fibras musculares os núcleos estão no interior das células e têm a forma de pequenos charutos. Esses núcleos frequentemente estão retorcidos em espiral ou "rabo de porco" devido à contração da fibra (*ponta de seta*). No tecido conjuntivo os núcleos (em sua maioria de fibroblastos) estão sempre ao lado das fibras colágenas (*setas*) e suas pontas são mais afiladas. (HE. Médio aumento.)

A11.1 Aorta. Na aorta é possível observar as três túnicas constituintes da maioria dos tipos de vasos sanguíneos arteriais e venosos: **íntima** (I), **média** (M) e **adventícia** (Ad). Como em todas as artérias, a média é a túnica mais espessa e contém muitas fibras de tecido muscular liso. Na aorta há também inúmeras lâminas elásticas concêntricas, bem visíveis em **B** após coloração especial para demonstrar material elástico (*seta*). A adventícia é constituída de tecido conjuntivo contendo material elástico sob forma de fibras, mas não de lâminas. (**A.** HE. Pequeno aumento. **B.** Weigert. Pequeno aumento.)

A11.2 Aorta. A **túnica íntima** (I) dos vasos sanguíneos é formada pelo endotélio, epitélio simples pavimentoso que reveste todos os vasos sanguíneos (*pontas de seta*), e por tecido conjuntivo. Na **túnica média** da aorta (M) há células musculares lisas (*setas curtas*) e grande quantidade de lâminas elásticas (setas grandes), coradas por HE em **A** e por coloração para material elástico em **B**. A **túnica adventícia** (Ad) contém tecido conjuntivo e fibras elásticas (*ponta de seta*). (**A.** HE. Médio aumento. **B.** Weigert. Médio aumento.)

A11.3 Aorta. Nos vasos sanguíneos de grande calibre e com paredes espessas, tanto arteriais como venosos, há frequentemente pequenos vasos sanguíneos nas túnicas adventícia ou média que as irrigam. São denominados *vasa vasorum* (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A11.4 Artéria muscular de médio calibre. Um aspecto característico das artérias é a predominância da túnica média (M) sobre a túnica adventícia (Ad). O interior do vaso é revestido por células endoteliais pertencentes à túnica íntima (setas). Esta artéria emite um ramo, visível na porção superior esquerda do vaso. Aproveite para observar músculo esquelético em secção longitudinal (L) e transversal (T). (HE. Pequeno aumento.)

A11.5 Artéria muscular de médio/pequeno calibre. A. Nas artérias musculares, também denominadas **artérias de distribuição**, as túnicas média (M) e adventícia (Ad) são bem distinguíveis, com exceção da túnica íntima, que se torna cada vez mais delgada à medida que as artérias se ramificam. **B.** Detalhe aumentado em que se notam bem as células musculares lisas da túnica média com seus núcleos característicos (*pontas de seta*). (**A.** HE. Pequeno aumento. **B.** HE. Médio aumento.)

A11.6 Artéria muscular de médio calibre. Esta figura destaca a **lâmina elástica interna** (*ponta de seta*) que existe nas artérias desde a aorta até as pequenas artérias ou arteríolas, situada no limite da túnica média (M) com a túnica íntima. Na túnica adventícia (Ad) há fibras elásticas (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A11.7 Artéria muscular e veia de médio calibre. As principais características que possibilitam reconhecer e diferenciar artérias e veias são a predominância da túnica média (M) sobre a adventícia nas artérias (**A**) e o contrário nas veias (**B**) e presença de uma lâmina elástica interna nas artérias (*pontas de seta*) e inexistente nas veias. *Setas*: núcleos de células musculares lisas. (Médio aumento.)

A11.8 Arteríolas e vênulas. As arteríolas (Ar), além de seu pequeno calibre e número limitado de camadas de fibras musculares lisas (*pontas de setas*), contêm uma parede bastante espessa em comparação com o calibre total do vaso e em comparação com o diâmetro de seu lúmen. As vênulas (V), ao contrário, têm paredes muito delgadas para um lúmen relativamente amplo. Utilize os núcleos de fibroblastos do tecido conjuntivo que está em volta para ter uma ideia da dimensão desses vasos. (HE. Médio aumento.)

A11.9 Capilares sanguíneos. Esta figura contém uma artéria (A) e duas veias (V) de pequeno calibre. Compare a dimensão desses vasos com a dos capilares e com os núcleos de fibroblastos (*setas*). (HE. Pequeno aumento.)

A11.10 Capilares sanguíneos. Os menores capilares são formados por uma célula endotelial que se enrola como um tubo (*pontas de seta*). Compare suas dimensões com as de uma arteríola (Ar) e de uma vênula (V). A imagem de um dos capilares está aumentada em **C**, em que se pode notar que o diâmetro de seu lúmen é um pouco maior que o diâmetro de uma hemácia (*seta*). (HE. Grande aumento.)

A11.11 Capilares sanguíneos. As figuras contêm quatro capilares. Na parede de dois capilares há células denominadas **pericitos** que envolvem estes vasos. As *setas* apontam os núcleos dos pericitos. (HE. Grande aumento.)

A11.12 Capilares sinusoides. Estes capilares (S) são encontrados em alguns órgãos (os da figura se situam no baço). Tem lúmen amplo e irregular e são revestidos por células endoteliais (*pontas de setas*) organizadas em uma camada descontínua. (HE. Médio aumento.)

A11.13 Endocárdio. É uma camada delgada de tecido conjuntivo revestida por células endoteliais (*setas*) e que reveste as cavidades cardíacas. Frequentemente se observa junto ao endocárdio uma população de fibras musculares cardíacas modificadas denominadas **fibras de Purkinje** (P). São organizadas em delgados feixes e pertencem ao sistema condutor de impulsos do coração. Suas células são muito mais calibrosas que as do miocárdio e seus núcleos (*pontas de seta*) são centrais. (HE. Médio aumento.)

A11.14 Pericárdio. É uma camada de tecido conjuntivo geralmente mais espessa que o endocárdio e que reveste externamente o miocárdio. Sua superfície é revestida por um epitélio simples pavimentoso – um mesotélio (*setas*). Frequentemente há depósitos de tecido adiposo junto ao pericárdio. (HE. Pequeno aumento.)

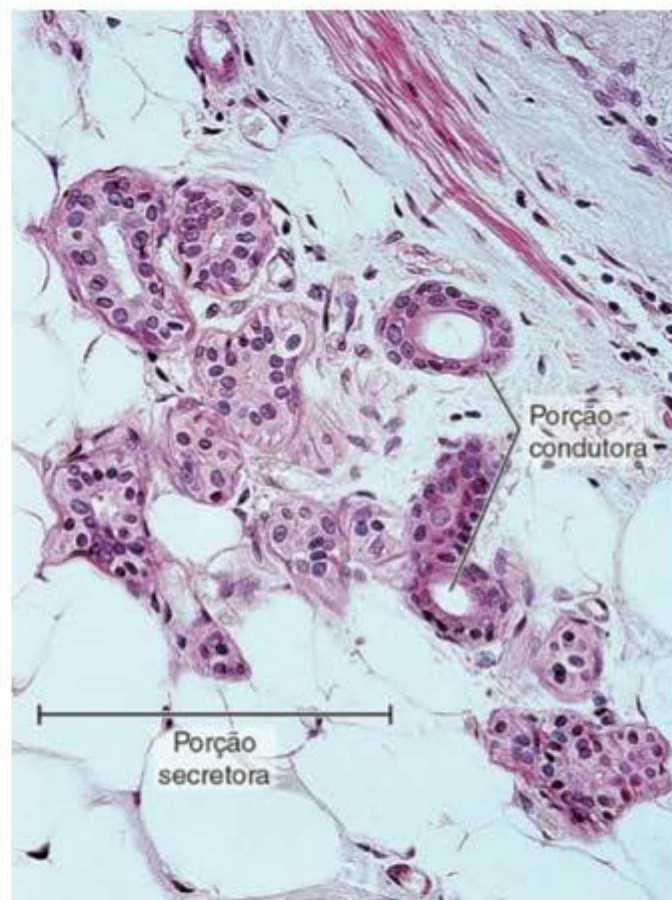
A11.15 Válvula cardíaca. Parte de uma válvula (V) está representada na figura. É constituída de tecido conjuntivo denso revestido por endotélio e está firmemente ancorada no esqueleto fibroso do coração. (HE. Pequeno aumento.)

A11.16 Esqueleto fibroso do coração. Esse componente de suporte do coração é formado por tecido conjuntivo denso. As fibras musculares cardíacas aderem firmemente ao esqueleto fibroso por meio de imbricação de suas fibras com o tecido conjuntivo (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A11.17 Vasos linfáticos. Os vasos linfáticos de médio e pequeno calibre têm lúmen irregular e parede muito delgada em relação ao diâmetro do lúmen (L). Frequentemente (mas não esses da figura) contêm um material cor-de-rosa, homogêneo representado pela linfa, além de células, principalmente linfócitos. Válvulas são comumente encontradas nestes vasos (*pontas de setas*). (HE. Pequeno aumento.)

A12.1 Células do sangue. Exemplos de leucócitos granulócitos (neutrófilo, eosinófilo, basófilo) e leucócitos agranulócitos (monócito, linfócito). Um dos neutrófilos segmentados mostra cromatina sexual (*ponta de seta*) indicando que foi obtido de pessoa do sexo feminino. (Leishman. Grande aumento.)

A13.1 Medula óssea hematógena. A imagem é de uma secção de canal medular. O tecido hemocitopoético se organiza em **cordões de células** (*setas*) ao lado de **sinusoides sanguíneos** e de **células adiposas**. Em secções é muito difícil reconhecer e diagnosticar células deste tecido, exceto os **megacariócitos** (*pontas de seta*), células muito volumosas e com núcleos lobulados. (HE. Médio aumento.)

A13.2 Em um **esfregaço de células da medula hematógena** obtidas por punção as células podem ser diagnosticadas. Na figura há células da linhagem eritrocítica (E). A maior delas, *à direita*, é mais primitiva e as menores são mais diferenciadas, já tendo perdido parte de seu citoplasma. As células mais diferenciadas da linhagem granulocítica (Gr) são reconhecidas pelos seus núcleos em forma de ferradura ou em início de lobulação e pela presença de grãos específicos de cada tipo celular no citoplasma. Além dessas células, há muitas hemácias maduras, circulantes. (Leishman. Grande aumento.)

A13.3 Esfregaço de células da medula hematógena. Uma célula primitiva da linhagem eritrocítica (E) está cercada por várias células da linhagem granulocítica (Gr). (Leishman. Grande aumento.)

A13.4 Esfregaço de células da medula hematógena. Há várias células da linhagem eritrocítica (E) em diferentes graus de diferenciação, além de células de linhagem granulocítica (Gr) cujos núcleos indicam o estágio de bastonete. (Leishman. Grande aumento.)

A14.1 Timo. O timo é formado por inúmeros **lóbulos.** Suas células se distribuem de modo a formar uma camada externa de coloração mais intensa (**camada cortical**) e uma camada interna de coloração menos intensa (**camada medular**). Com frequência se observa que a camada medular se continua de um lóbulo para outro (*seta*). (HE. Pequeno aumento.)

A14.2 Timo. Os **corpúsculos de Hassal**, situados na camada medular, são estruturas muito características do timo. Células com núcleos claros e alongados são provavelmente **células reticulares epiteliais** (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A14.3 Timo. Detalhe de um **corpúsculo de Hassal** cujas células frequentemente formam camadas concêntricas em torno de estruturas que parecem ser restos de células. *Seta:* célula reticular epitelial. (HE. Grande aumento.)

A14.4 Linfonodo. Os linfonodos são revestidos por uma **cápsula** de tecido conjuntivo denso modelado. Apresentam uma camada externa (**camada cortical**) onde se localizam **folículos linfoides**, os quais frequentemente têm uma região central mais clara denominada **centro germinativo**. A porção mais profunda da cortical (**região paracortical**) não tem limites muito precisos. Desta região partem cordões de células (*setas*) que constituem os **cordões medulares** da camada central do órgão (**camada medular**). (HE. Pequeno aumento.)

A14.5 Linfonodo. Entre a cápsula e o tecido linfoide mais condensado há um espaço, chamado **seio subcapsular**, por onde percorre a linfa que penetrou o órgão. O detalhe mostra **células reticulares** que se prendem às paredes deste espaço. (HE. Médio/grande aumento.)

A14.6 Linfonodo. O seio subcapsular continua-se em direção ao centro do órgão por meio de espaços denominados **seios peritrabeculares** que correm junto a **trabéculas** de tecido conjuntivo provenientes da cápsula. (HE. Médio aumento.)

A14.7 Linfonodo. A figura mostra a **região medular** de um linfonodo. Os cordões onde as células estão mais concentradas são os **cordões medulares** e entre os cordões há espaços com menos células denominados **seios medulares**, nos quais é possível observar inúmeras células de forma estrelada que formam uma rede, denominadas **células reticulares** (*pontas de seta*). O detalhe mostra um aumento maior de cordão medular, local em que se concentram **linfócitos** (L), **plasmócitos (P)** e às vezes **neutrófilos** (N). Veja também plasmócitos na figura A5.5. (HE. Médio/grande aumento.)

A14.8 Linfonodo. Região medular de um linfonodo. Observe **cordões medulares** e **seios medulares**. No interior dos seios medulares há frequentemente **macrófagos** (*ponta de seta*). No detalhe observe **plasmócito** (P) e **linfócito** (L). Veja também plasmócitos na figura A5.5. (HE. Grande aumento.)

A14.9 Baço. O baço é revestido por uma **cápsula** (*pontas de seta*) formada de tecido conjuntivo denso modelado. O baço é constituído de dois componentes: as polpas branca e vermelha. Seus folículos linfoides, pertencentes à polpa branca, estão dispersos por todo o órgão, ao contrário dos linfonodos onde se localizam na periferia do órgão. Muitos exibem uma região central menos corada, o **centro germinativo** (CG). (HE. Pequeno aumento.)

A14.10 Baço. As pequenas artérias e arteríolas do baço são revestidas por uma grande quantidade de linfócitos que formam a chamada **bainha periarteriolar**. A bainha periarteriolar é um dos componentes da **polpa branca** do baço. No detalhe há uma arteríola seccionada transversalmente (*ponta de seta*) e sua respectiva bainha periarteriolar (*seta*). (HE. Médio/grande aumento.)

A14.11 Baço. Os linfócitos da bainha periarteriolar podem se organizar em grandes aglomerados esféricos em torno de uma arteríola, formando **folículos linfoides**. Estes constituem o segundo componente da **polpa branca** do baço e caracteristicamente têm uma arteríola denominada **arteríola central do folículo** (*setas*), que nem sempre se situa no centro do folículo. Às vezes, como no caso da figura, há mais que uma arteríola central por folículo. As trabéculas (Tr) são prolongamentos de tecido conjuntivo originados da cápsula do baço. Fornecem suporte mecânico para o baço e podem conter vasos sanguíneos. Os elipsoides (E) são vasos sanguíneos de lúmen diminuto (*ponta de seta*) envolvidos por espessa bainha de células. (HE. Pequeno/grande aumento.)

A14.12 Baço. A polpa vermelha do baço é formada por dois componentes: os **sinusoides** (S) e os **cordões esplênicos** (C), cordões de células situados entre os sinusoides. Observe trabéculas (T), de tecido conjuntivo. Veja também sinusoides e cordões esplênicos na figura A11.12. (HE. Pequeno aumento.)

A14.13 Tonsila palatina. Tem como característica reentrâncias denominadas **criptas**, que se comunicam com a cavidade orofaríngea. As criptas são revestidas por **epitélio estratificado pavimentoso** (Ep) que é contínuo com o epitélio bucal. Sob o epitélio existe tecido linfoide composto por linfócitos que se estendem pelo tecido conjuntivo e **folículos linfoides** (F). (HE. Pequeno aumento.)

A14.14 Tonsila palatina. Trechos do epitélio que reveste as criptas são comumente infiltrados por linfócitos ou por leucócitos granulócitos. A barra inferior esquerda mostra um trecho de epitélio intacto, não infiltrado, e as barras superiores epitélio infiltrado por células. As criptas geralmente contêm leucócitos que atravessaram o epitélio. (HE. Médio aumento.)

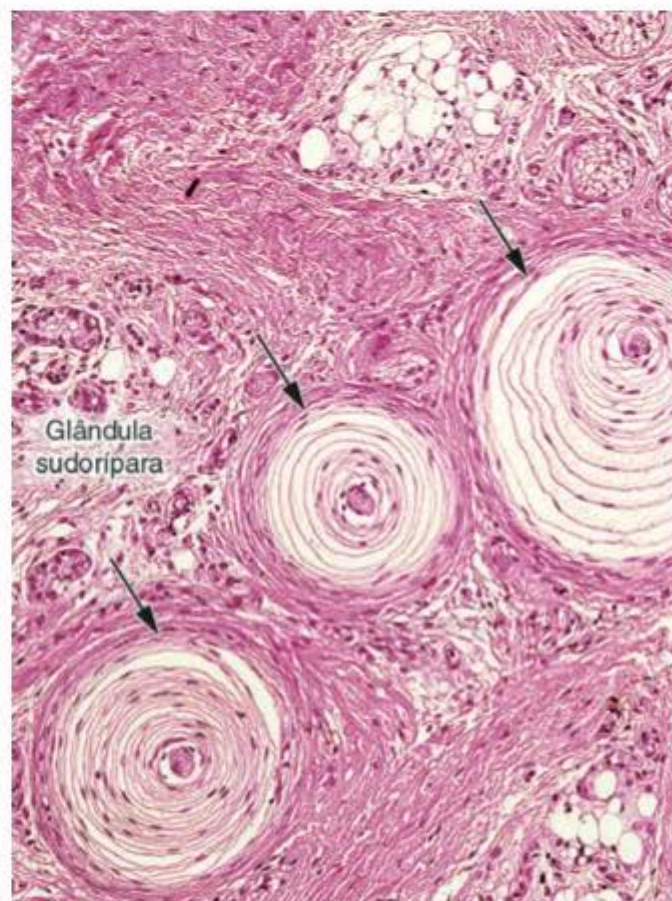
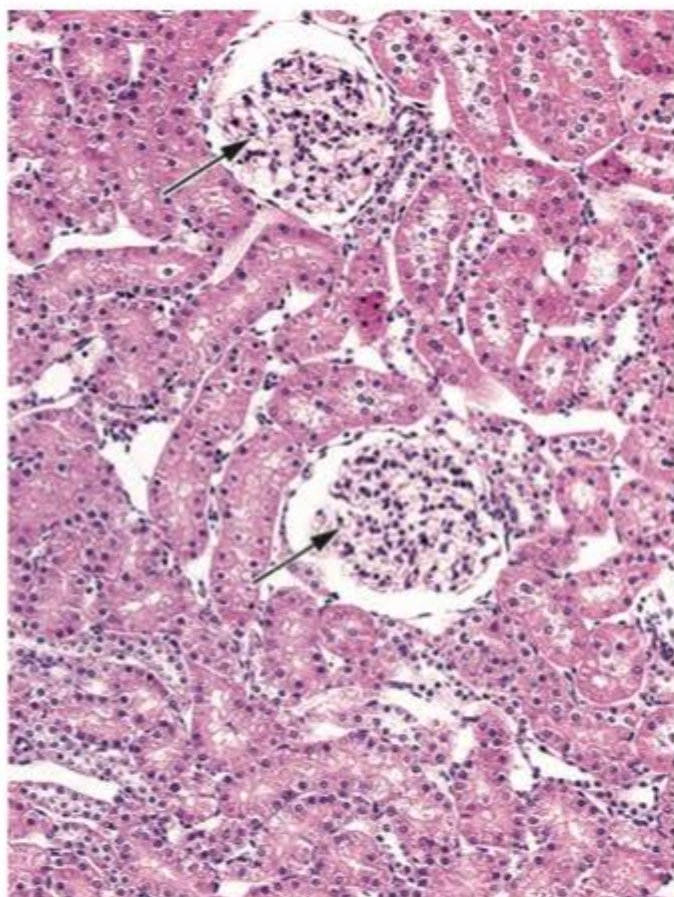
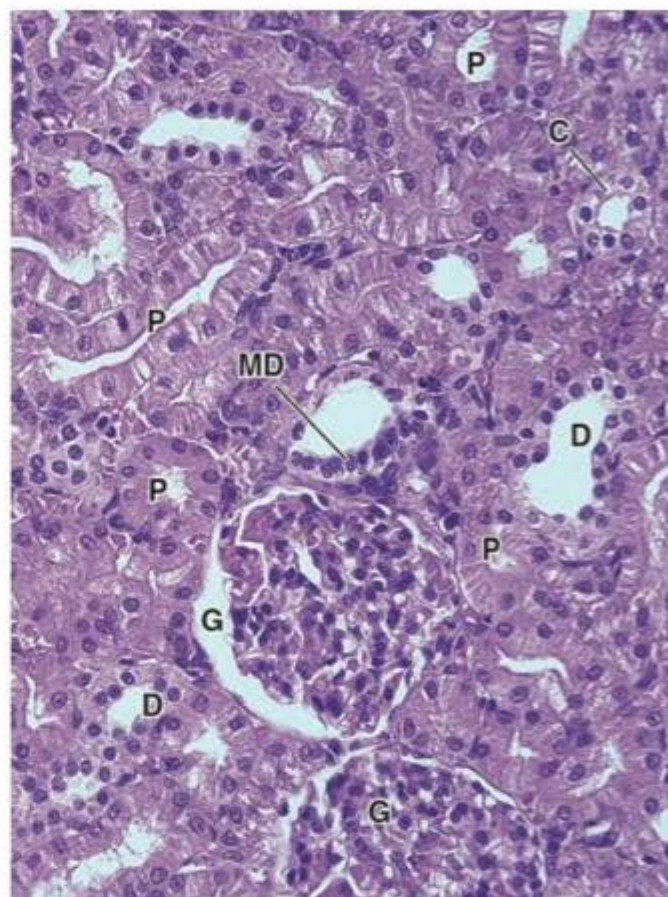
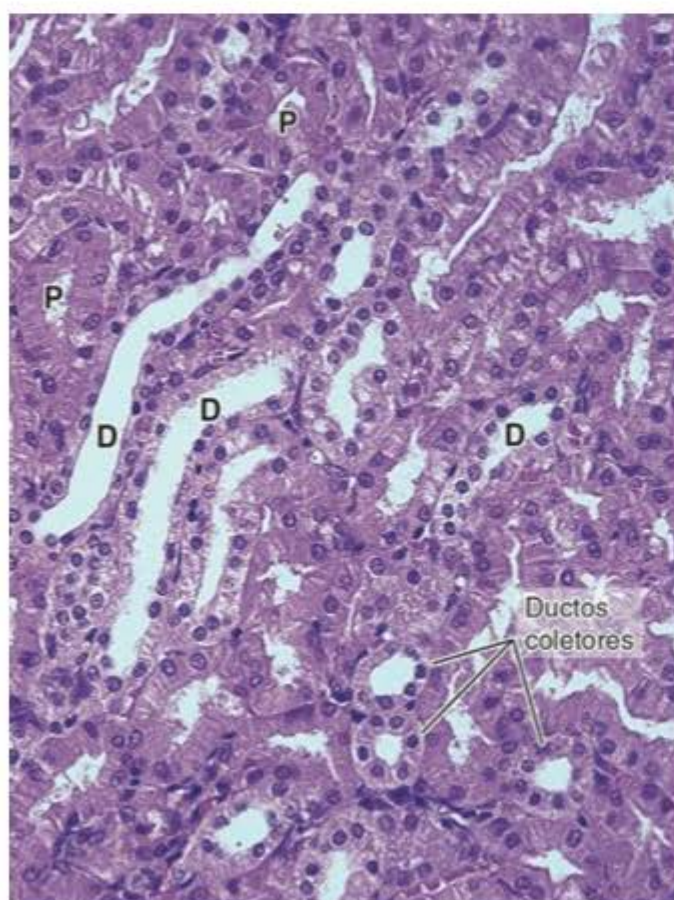
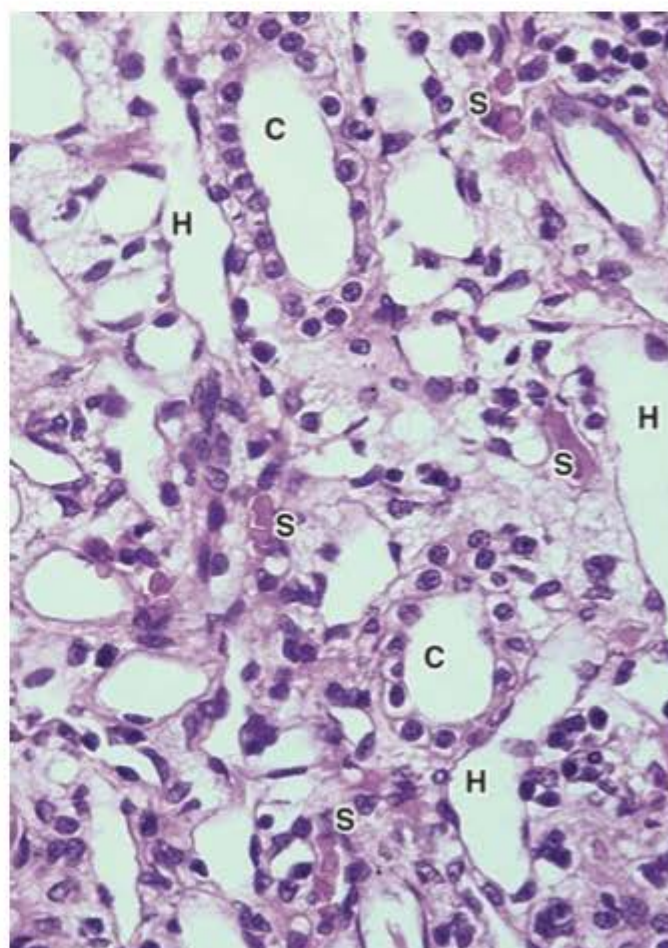
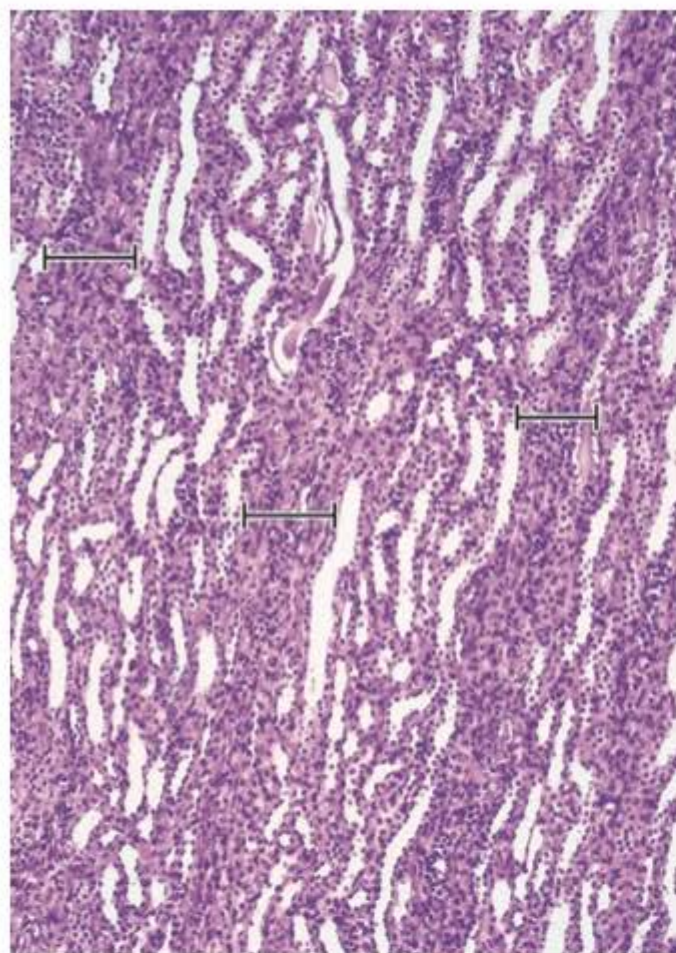
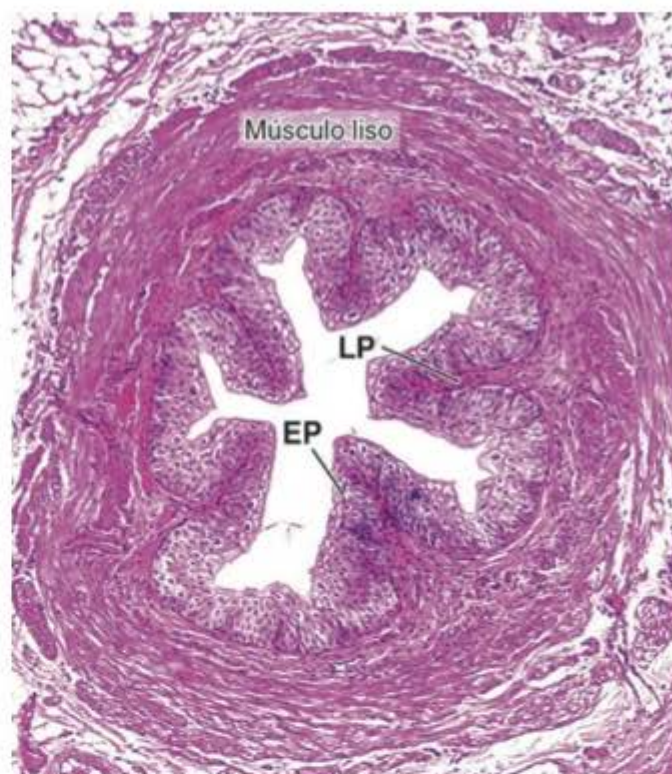
A15.1 Lábio. Em uma secção transversal de um lábio pode-se observar o local de transição (*seta*) entre o epitélio estratificado pavimentoso não corneificado (que recobre o "vermelho do lábio") e a porção mais externa recoberta por epitélio do mesmo tipo, porém cornificado. Essa última porção contém **folículos pilosos** no tecido conjuntivo (*pontas de seta*). O interior do lábio tem também **músculo esquelético**. (HE. Pequeno aumento.)

A15.2 Lábio. Detalhe da transição entre epitélio estratificado pavimentoso não corneificado (*à esquerda da seta*) e epitélio cornificado (*à direita da seta*). As *pontas de seta* indicam feixes de **músculo esquelético**. (HE. Médio aumento.)

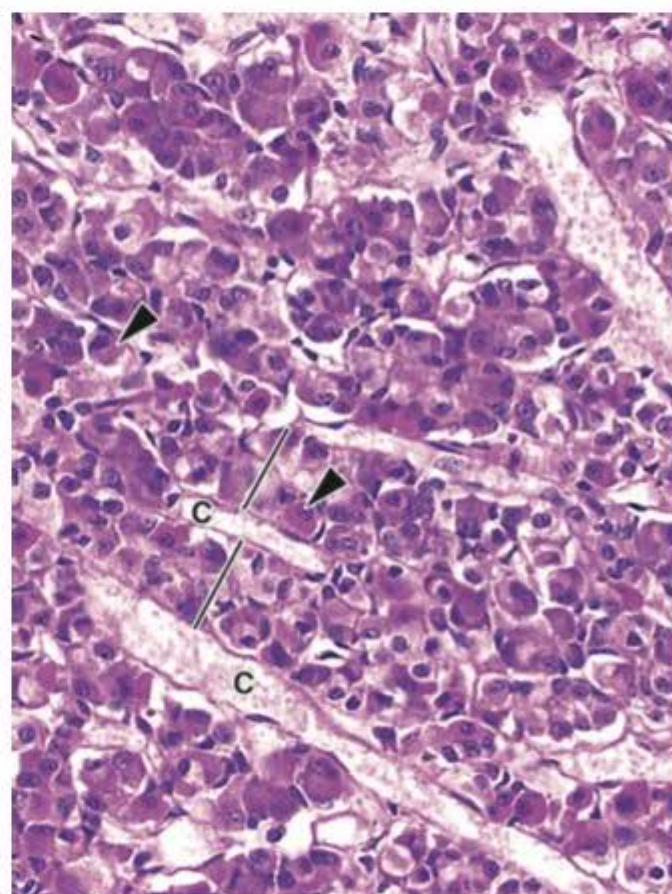
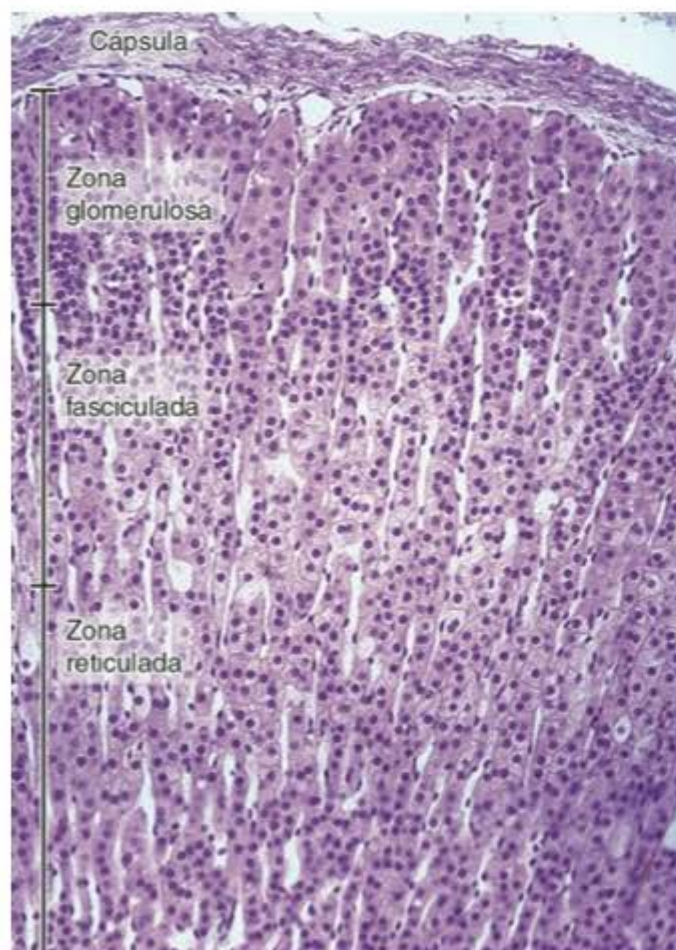
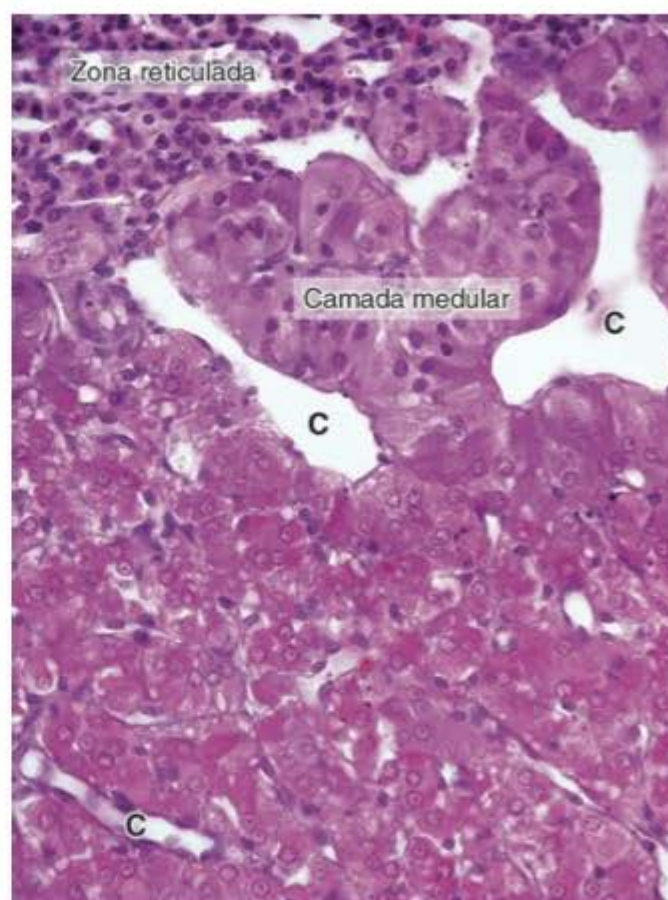
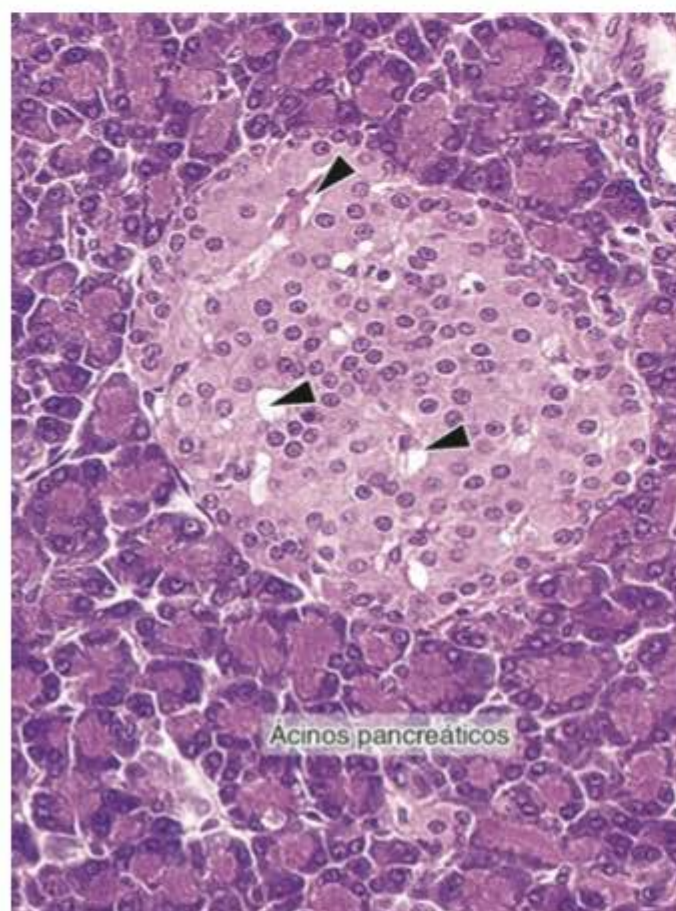
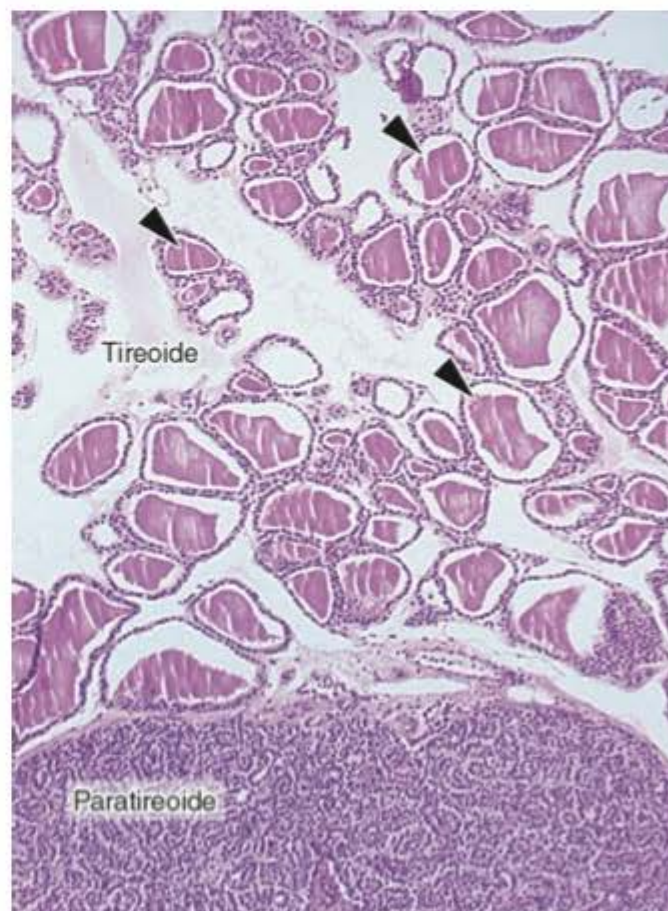
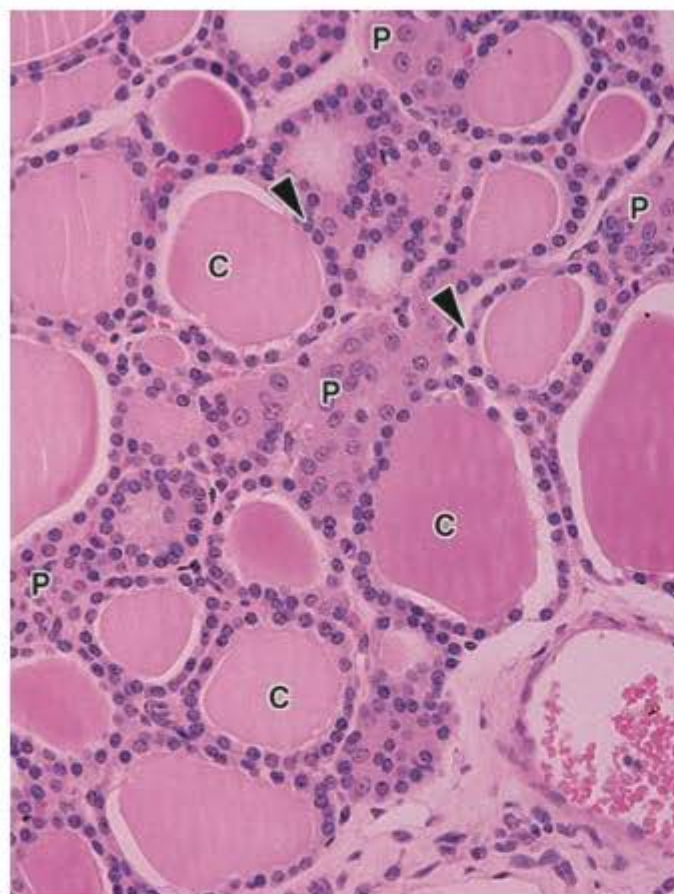
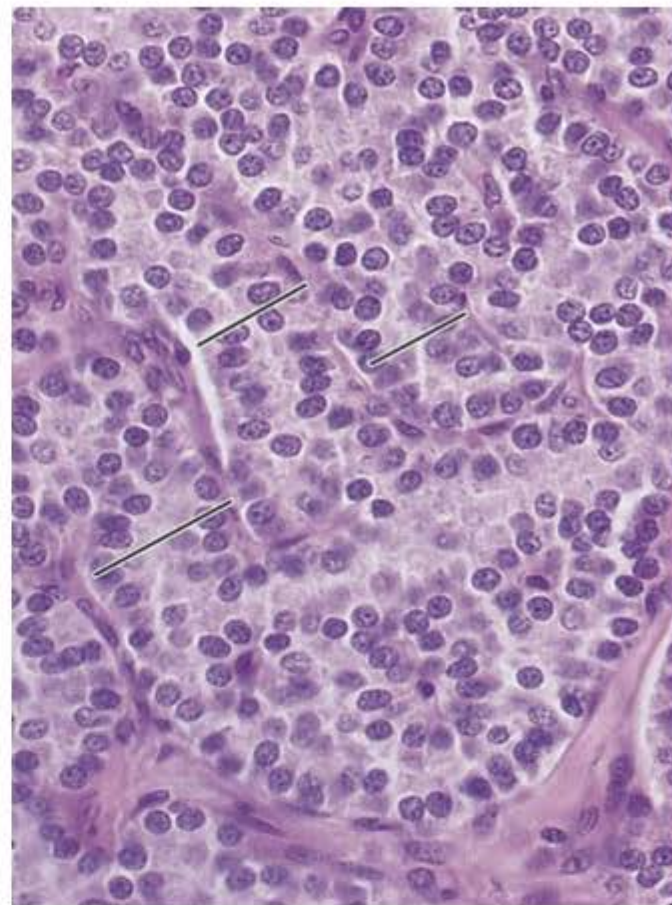
A15.3 Lábio. Detalhe do epitélio estratificado pavimentoso não corneificado. (HE. Grande aumento.)

A15.4 Lábio. Detalhe do epitélio estratificado pavimentoso corneificado. As *setas* indicam **folículos pilosos** e as *pontas de seta* indicam **glândulas sebáceas**. (HE. Grande aumento.)

A15.5 Língua. A imagem é da face ventral da língua que é lisa e desprovida de papilas. O **epitélio estratificado pavimentoso** repousa sobre uma **lâmina própria** de tecido conjuntivo. A língua tem **glândulas mucosas** em grande quantidade e **glândulas serosas** em quantidade menor. Grande parte da língua é ocupada por **músculo esquelético** tipicamente disposto em feixes organizados em diversas direções. (HE. Pequeno aumento.)

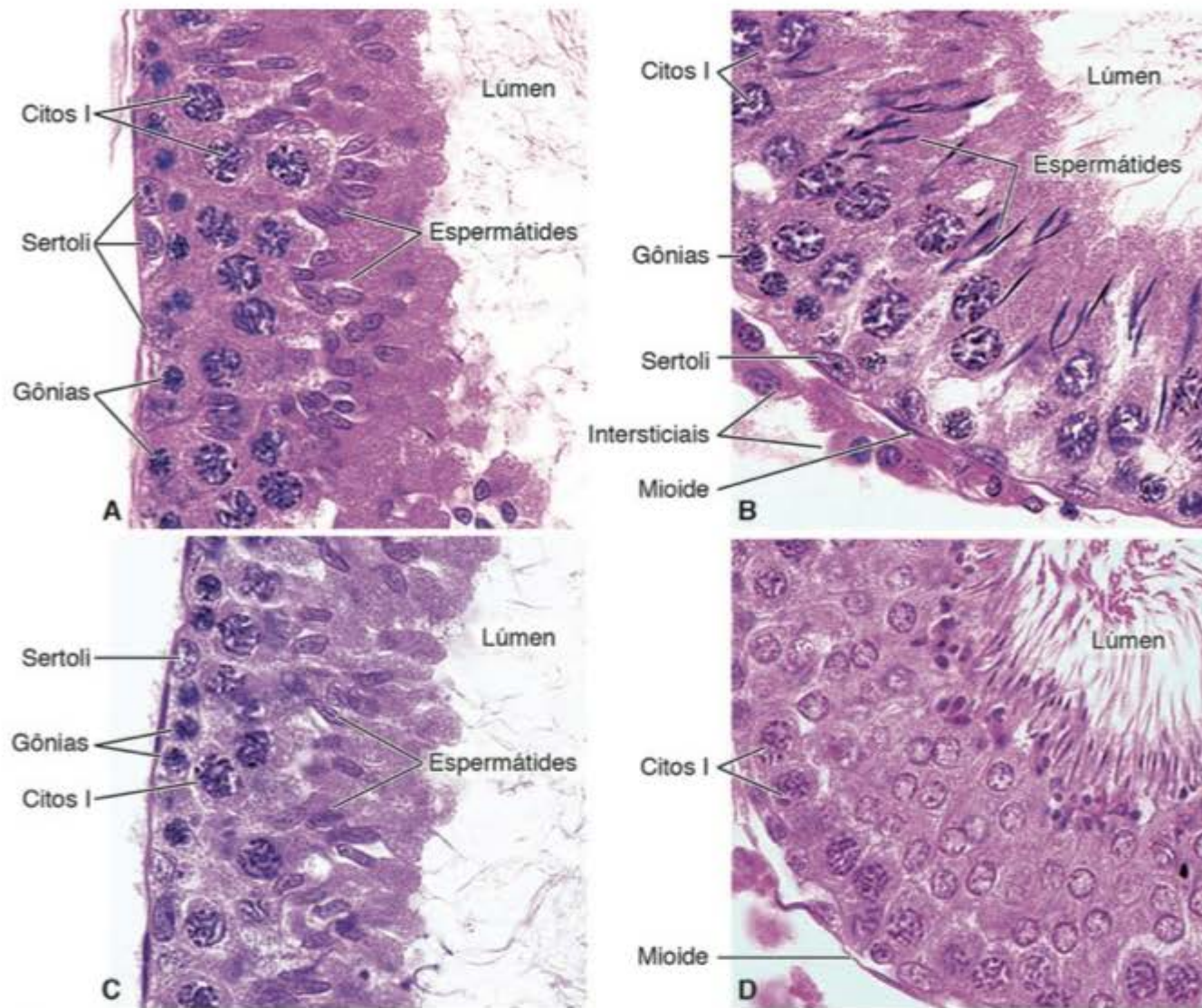
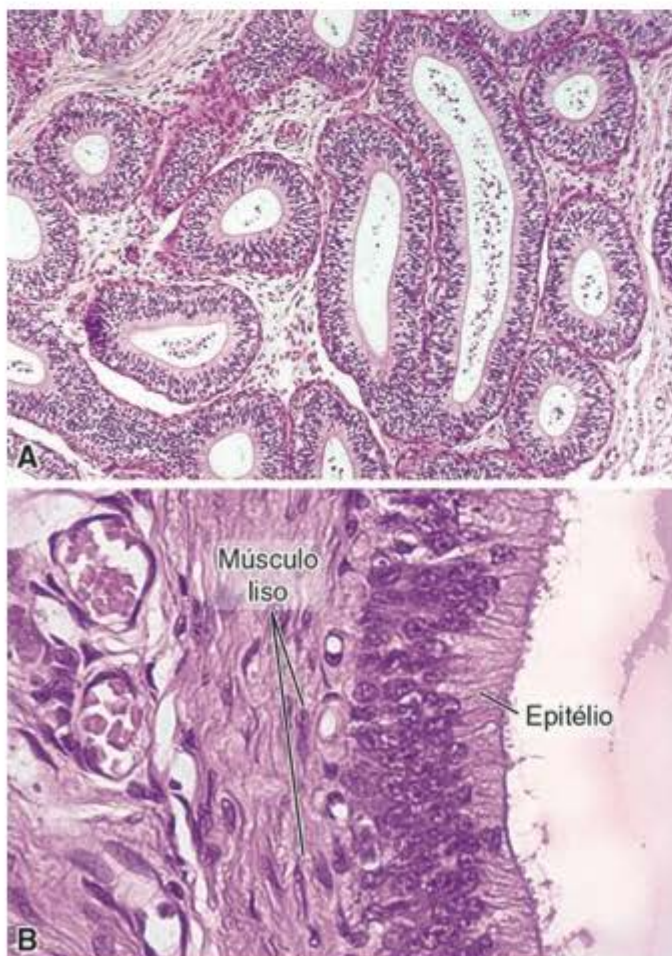
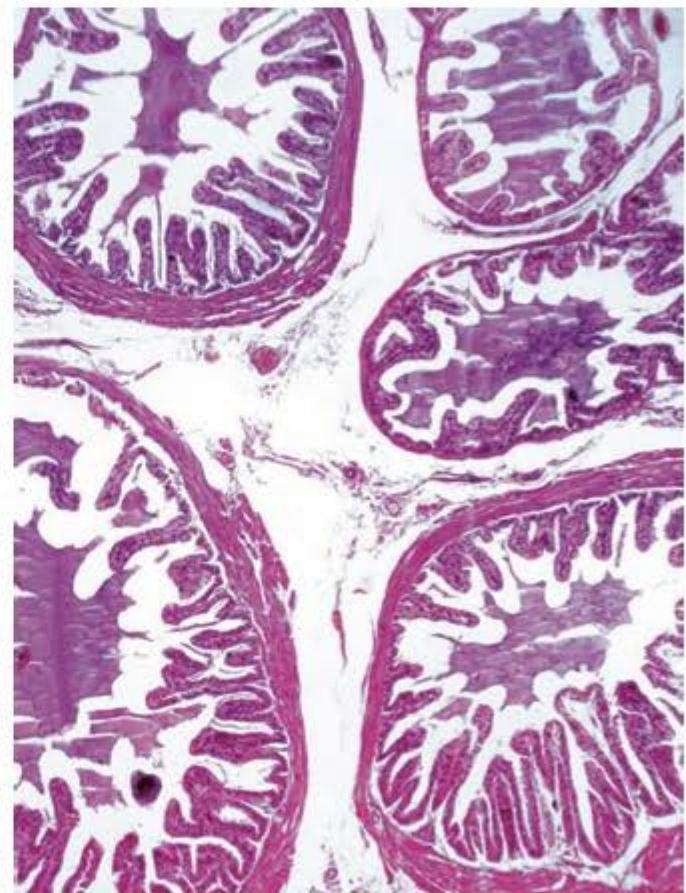
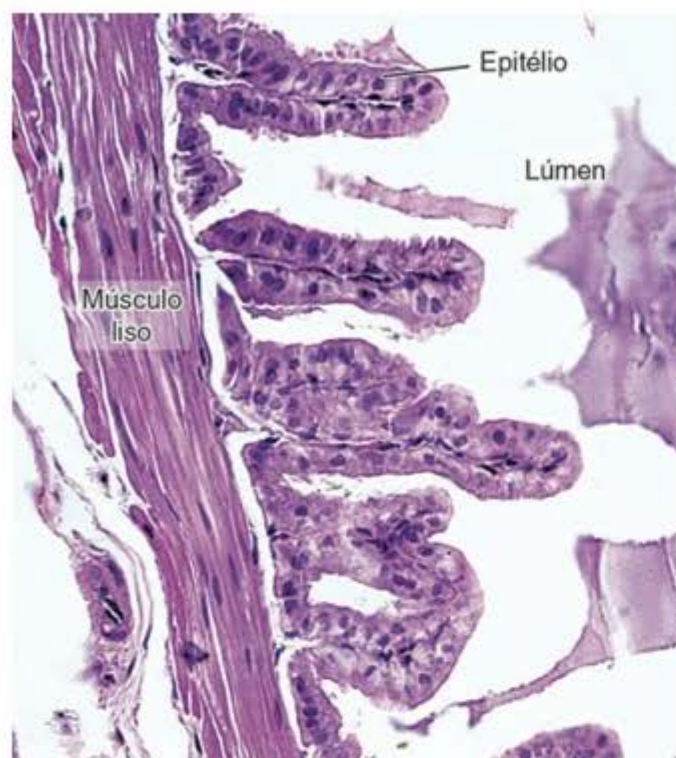
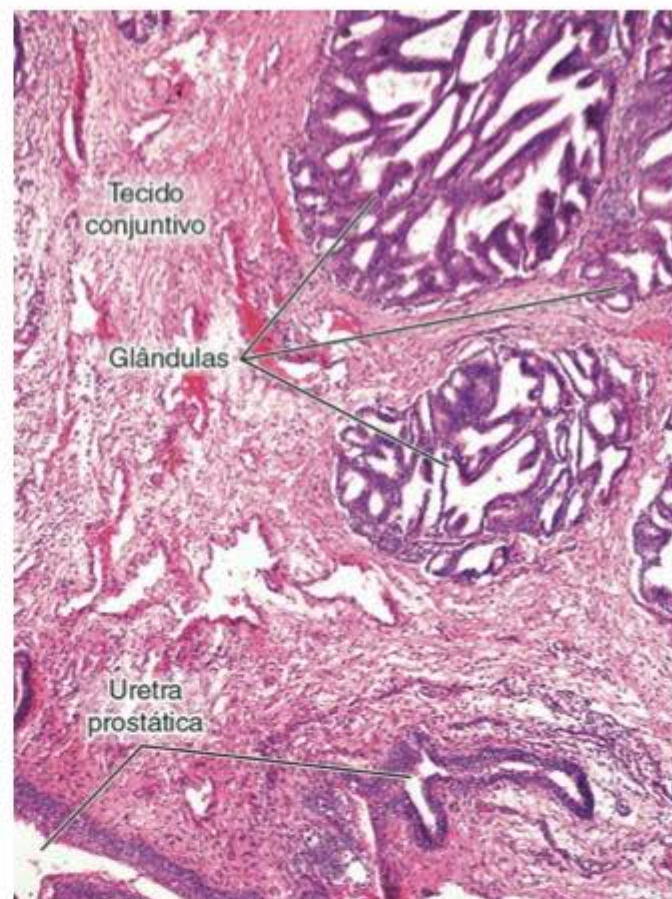
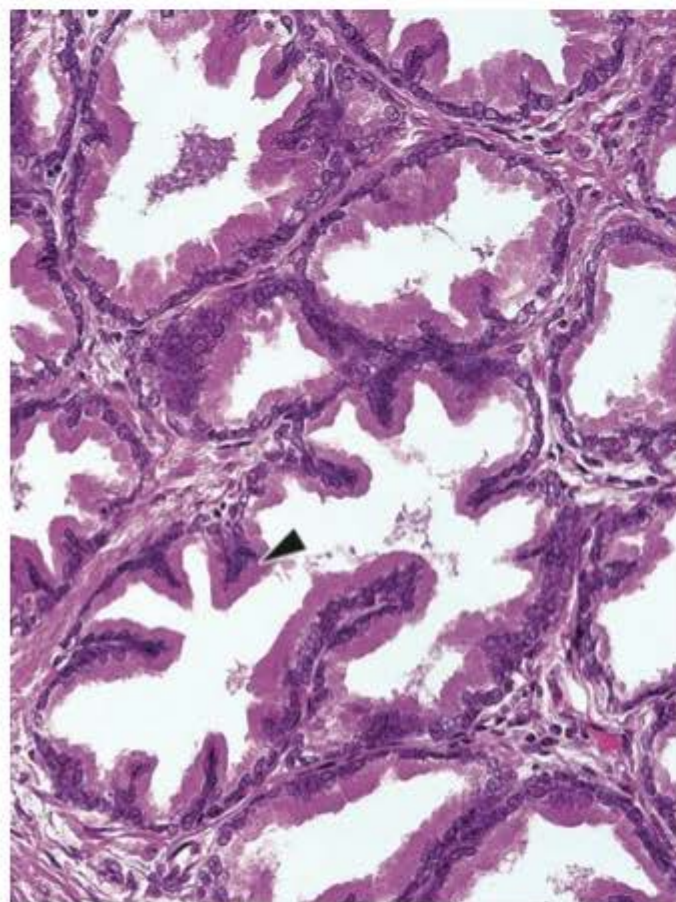
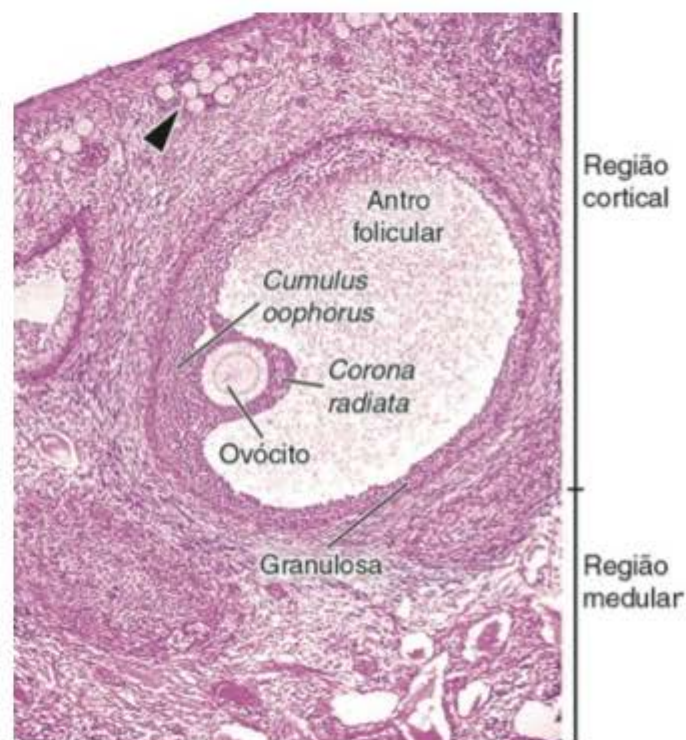
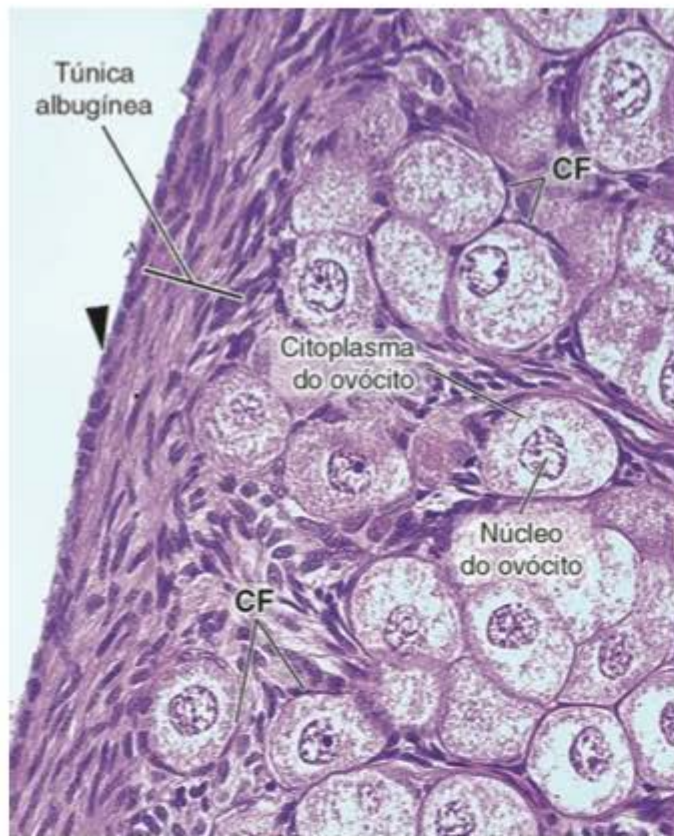
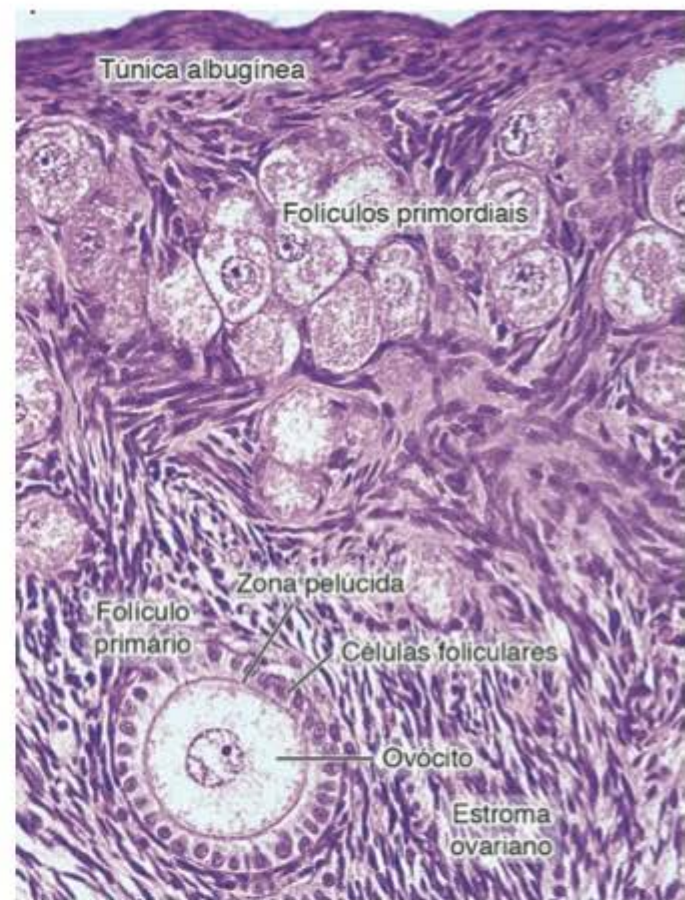
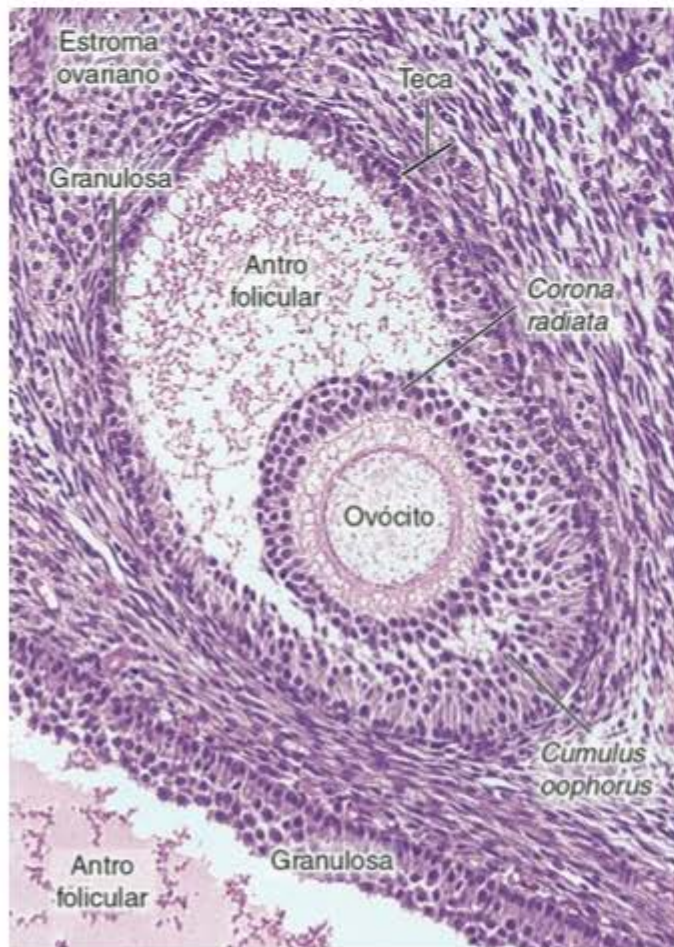
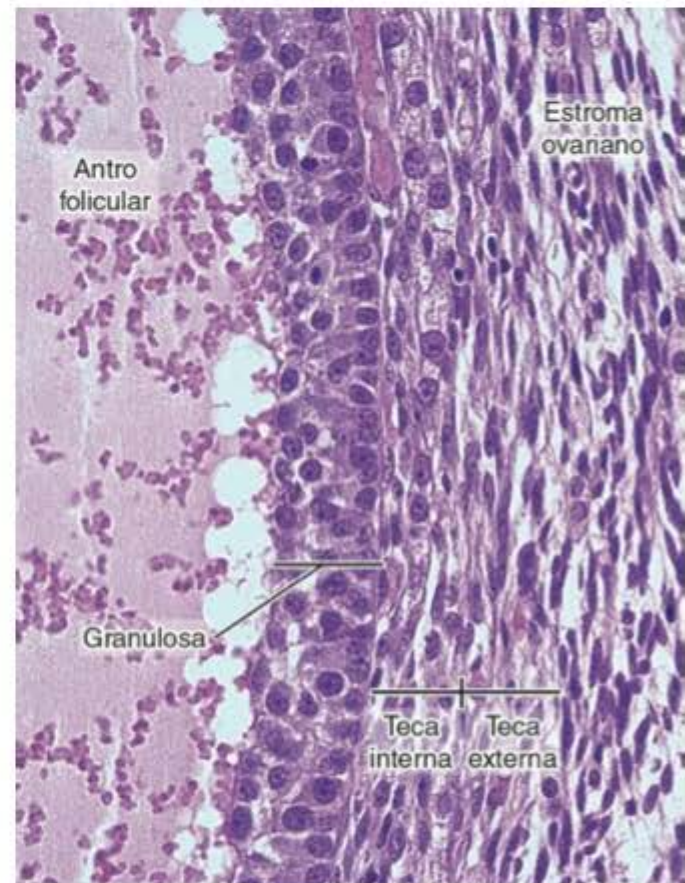
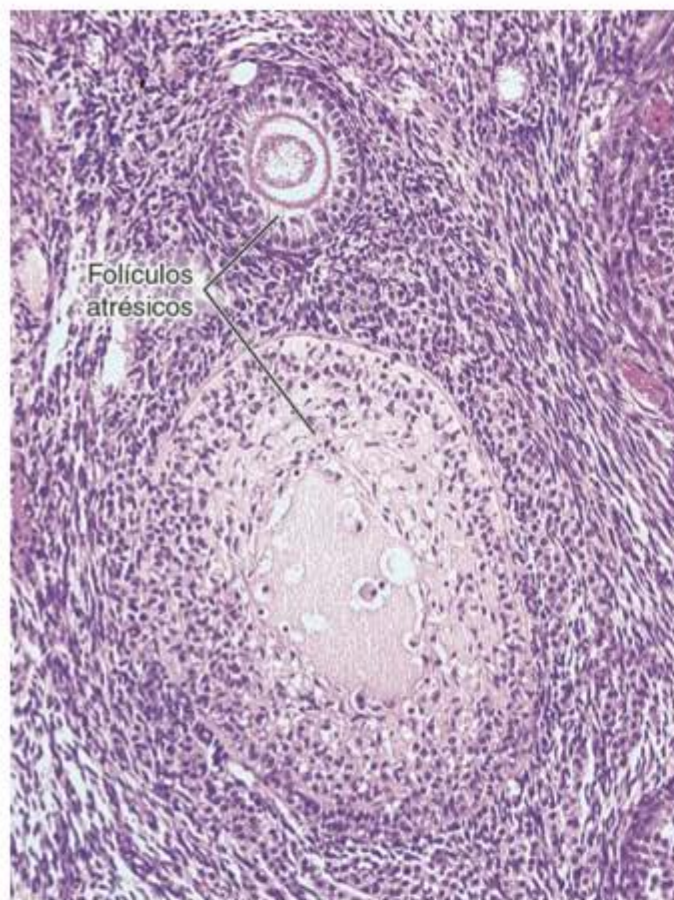
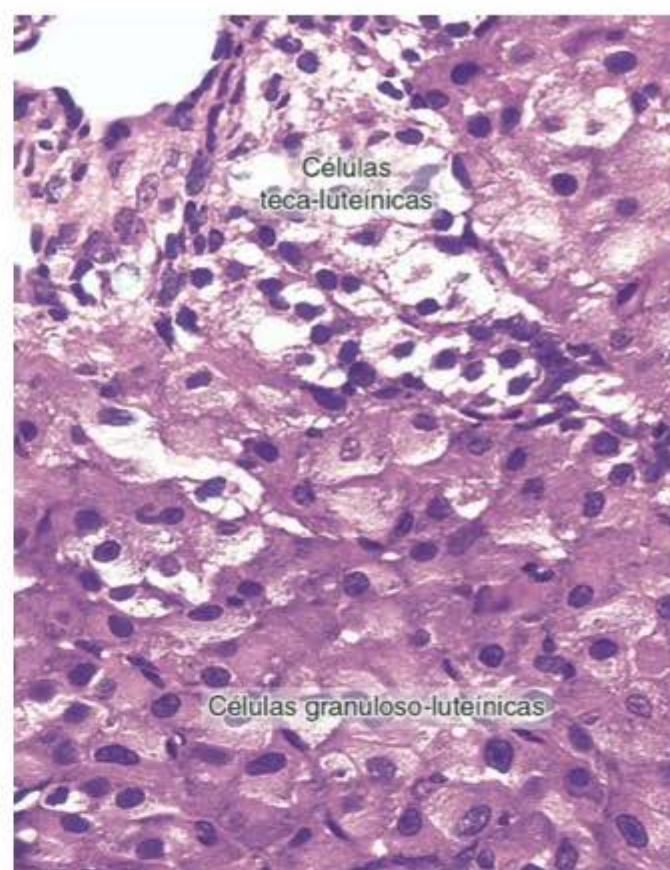
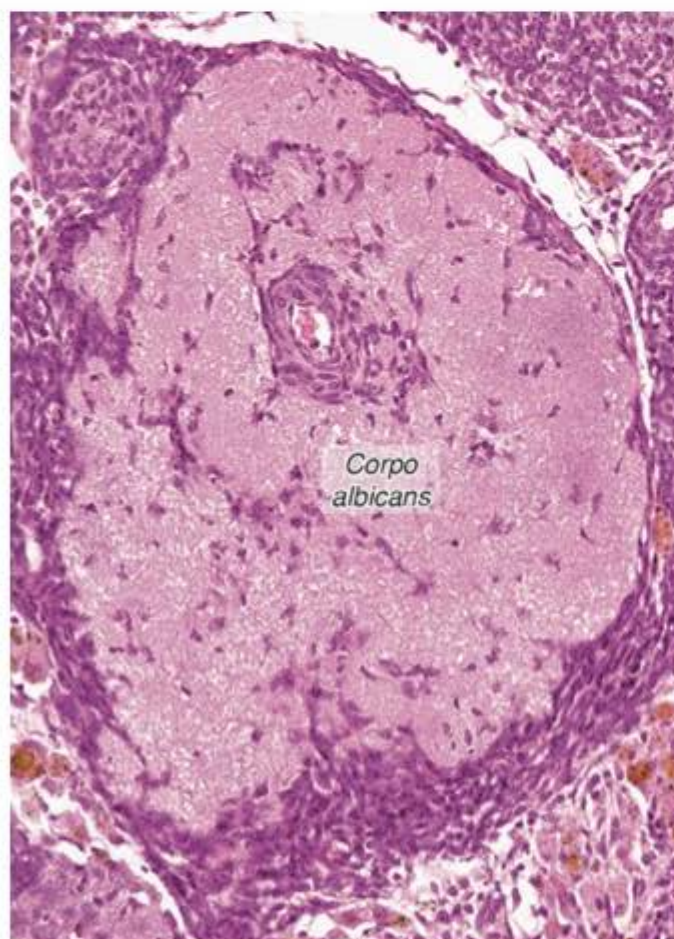
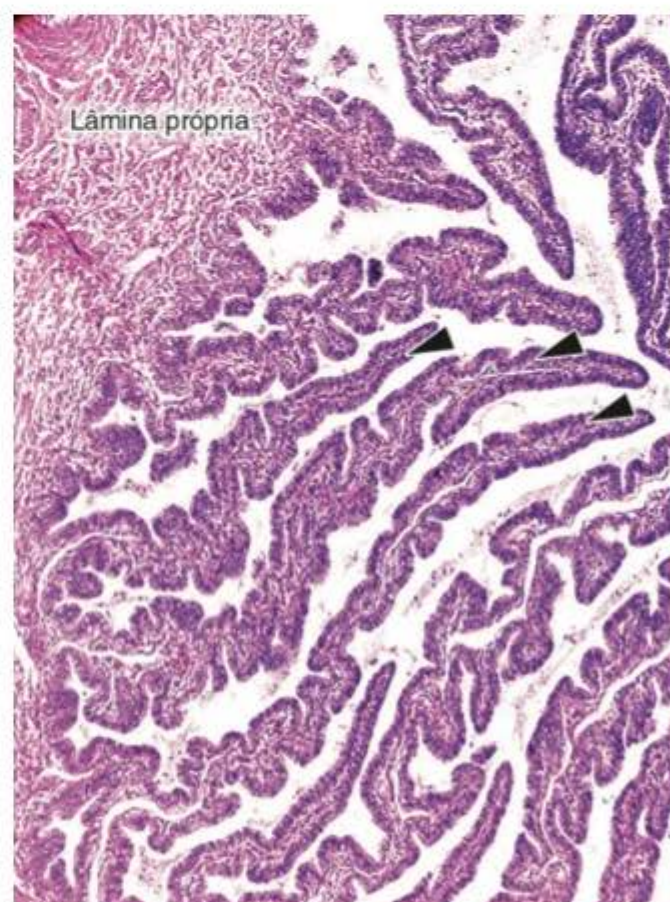
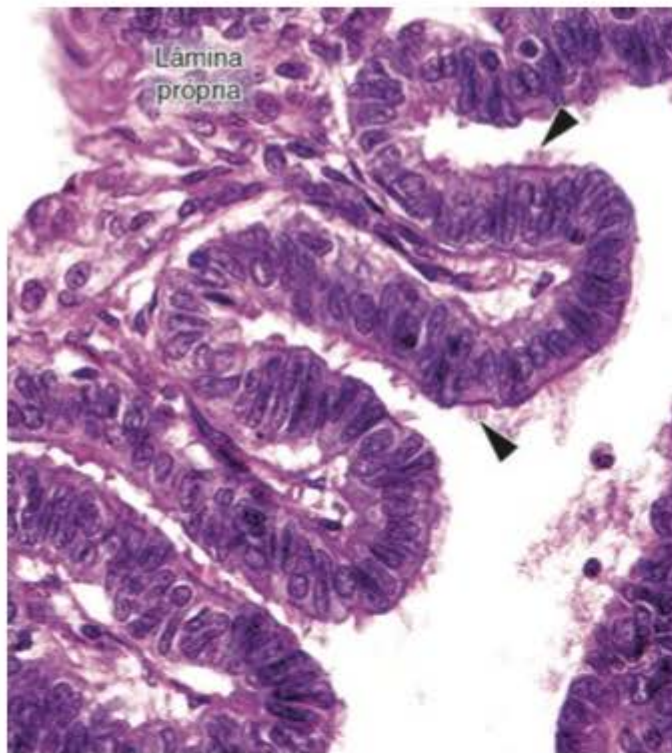
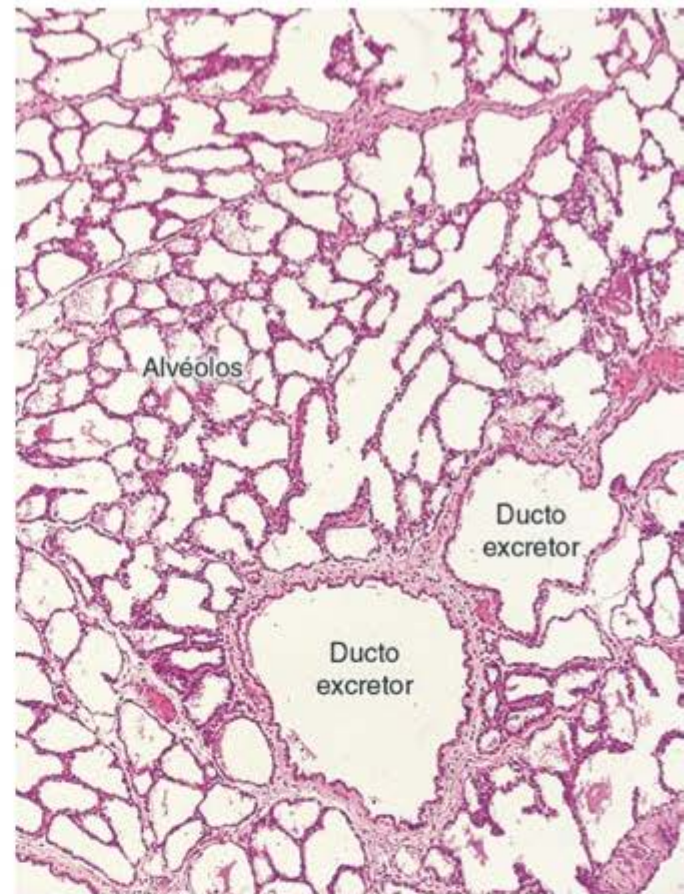
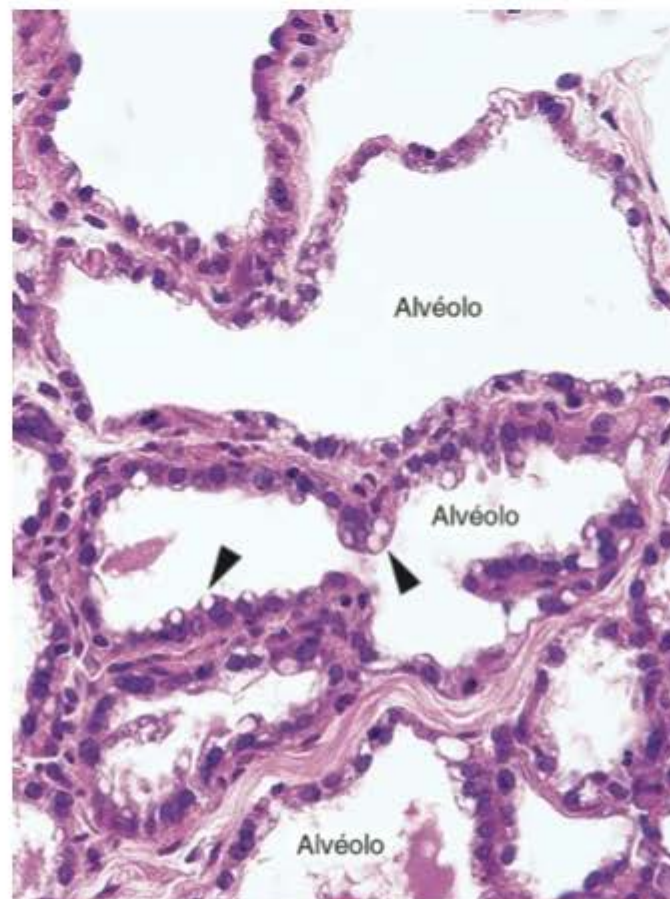
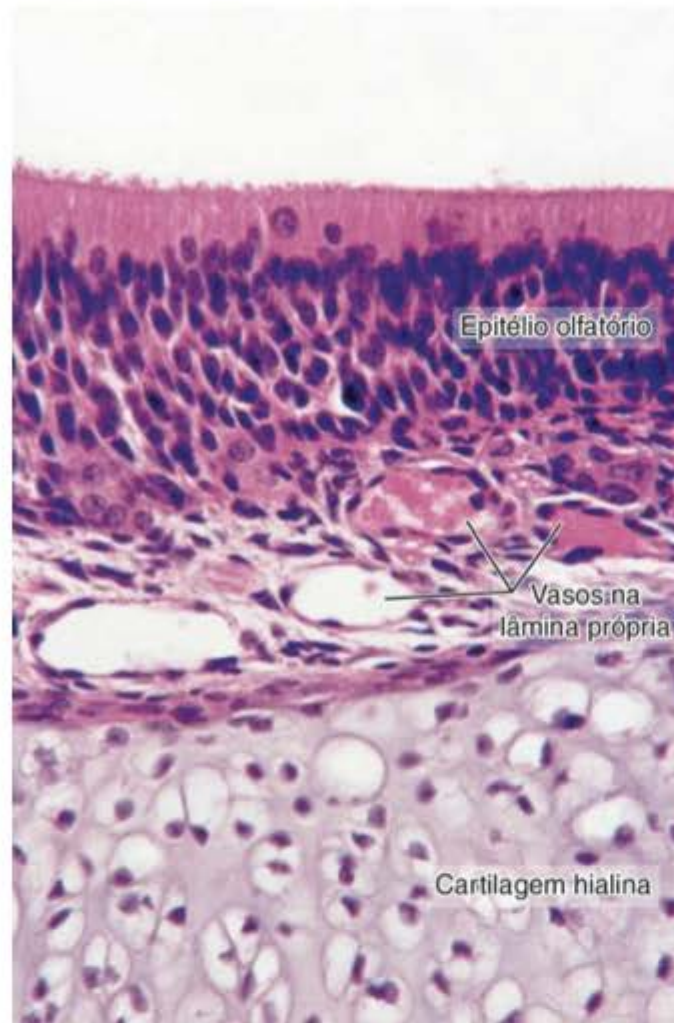
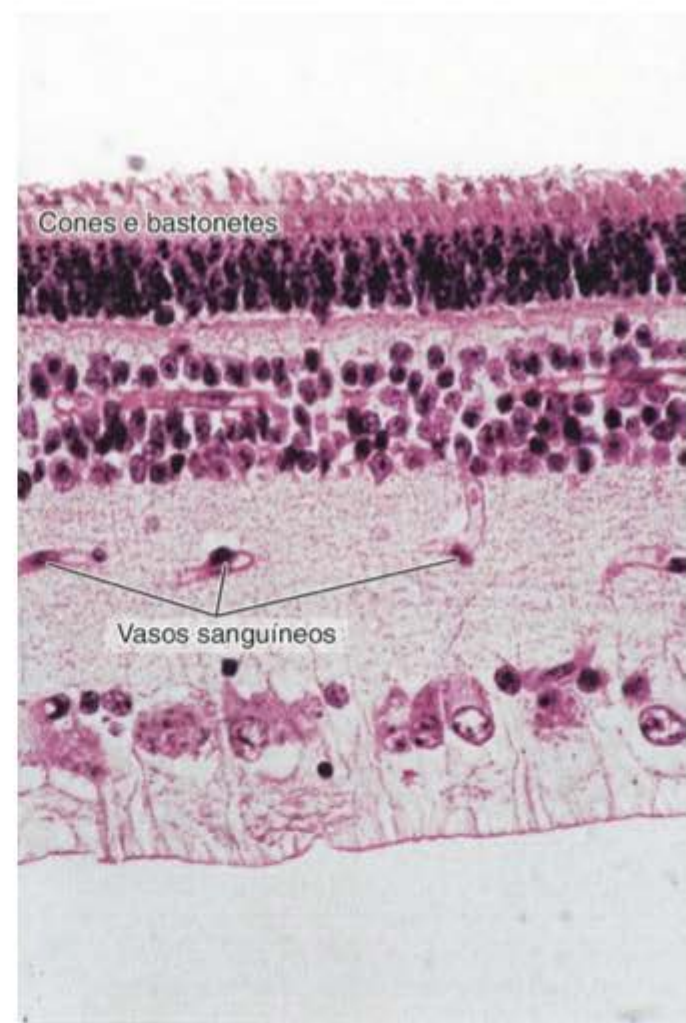
A15.6 Língua. A superfície da língua é revestida por **epitélio estratificado pavimentoso não cornificado**. A superfície dorsal da língua é muito irregular devido à existência de projeções: as **papilas linguais**. A imagem mostra **papilas filiformes,** com pontas agudas, apoiadas sobre tecido conjuntivo. As papilas linguais sempre têm um eixo central de tecido conjuntivo. Observe feixes de **músculo esquelético** seccionados em várias direções – transversais (T) e longitudinais (L). (HE. Médio aumento.)

A15.7 Língua. A **papila fungiforme** tem este nome porque tem sua porção superior achatada à semelhança de certos cogumelos. Seu eixo central é de tecido conjuntivo. O epitélio dessas papilas, das papilas valadas e do epitélio que reveste o restante da cavidade bucal contém muitos **corpúsculos gustativos,** apresentados no detalhe (*pontas de seta*). (HE. Médio/grande aumento.)

A15.8 Língua. Papila valada de grandes dimensões, superfície achatada e a típica reentrância que circunda sua base (*setas*). **Glândulas serosas** estão geralmente presentes no tecido conjuntivo subjacente à papila. (HE. Pequeno aumento.)

A15.9 Esôfago. O tubo digestivo é constituído por quatro camadas. A **camada mucosa**, mais superficial, é seguida pela **camada submucosa**. A **camada muscular é** formada por duas subcamadas de músculo aqui vistas em secção transversal (Tr) e secção oblíqua (Obl). O esôfago é envolvido externamente por uma **camada adventícia** composta de tecido conjuntivo. Na porção inicial do esôfago (1/3 superior) há **glândulas esofágicas na camada submucosa**. São glândulas do **tipo mucoso.** As *setas* indicam a muscular da mucosa. O esôfago e o duodeno são os únicos locais do tubo digestivo que contêm glândulas na camada submucosa. A **musculatura externa**, que no terço superior é formada por músculo esquelético (presente na figura), é constituída por músculo liso no terço inferior do esôfago. (HE. Pequeno aumento.)

A15.10 Esôfago: terço superior. Observe **epitélio estratificado pavimentoso** na superfície da **camada mucosa**, apoiado sobre uma **lâmina própria** de tecido conjuntivo. A **muscular da mucosa**, constituída de feixes de **músculo liso**, marca o limite entre a camada mucosa e a **camada submucosa** na qual são encontradas **glândulas esofágicas**. (HE. Médio aumento.)

A15.11 Transição esôfago-estômago. Na porção final do esôfago há uma transição abrupta (*ponta de seta*) entre o epitélio do esôfago e o epitélio do estômago cuja superfície é irregular e revestida por epitélio simples colunar. As camadas das paredes de ambas as porções do tubo são contínuas. A camada **muscular externa** é constituída de músculo liso. As *setas* indicam a **muscular da mucosa**. (HE. Pequeno aumento.)

A15.12 Estômago. A figura mostra a mucosa do corpo e do fundo, que são as maiores regiões do estômago. A superfície da mucosa do órgão tipicamente tem reentrâncias denominadas **fossetas gástricas** (*pontas de seta*), no fundo das quais desembocam as glândulas da região do corpo, presentes na maior parte da mucosa do estômago. Estas glândulas (*setas*) são compostas de diferentes tipos de células, dependendo da sua localização na espessura da mucosa. (HE. Médio aumento.)

A15.13 Estômago. Superfície da mucosa formada por um **epitélio simples colunar**, contendo reentrâncias, as **fossetas gástricas** (*pontas de seta*). (HE. Grande aumento.)

A15.14 Glândulas da mucosa do corpo do estômago. A porção mais profunda das **glândulas tubulosas** contêm fundamentalmente dois tipos de células: **células principais** (um grupo dessas células está destacado pela linha) formadas por células serosas com núcleos claros (*seta*), nucléolo proeminente e basofilia citoplasmática (*pontas de seta*); **células parietais** (Par), acidófilas, esparsas entre as células principais. O **lúmen** (L) de uma das glândulas pode ser visualizado. (HE. Grande aumento. Imagem de Patrícia Gama.)

A15.15 Glândulas da mucosa do corpo do estômago. Na porção mais superficial das glândulas tubulosas, próximo a sua abertura nas fossetas, há, além das **células parietais**, outro tipo de célula secretora de muco, as **células mucosas do colo**. Da mesma maneira como as células secretoras de muco de outros locais do organismo, seu citoplasma é claro e seu núcleo "amassado" contra a base da célula. (HE. Grande aumento. Imagem de Patrícia Gama.)

A15.16 Mucosa e submucosa da região do antro pilórico do estômago. As fossetas gástricas no antro pilórico (*pontas de seta*) são mais profundas que no resto do estômago. As glândulas do corpo são nesse local substituídas por **glândulas pilóricas**. (HE. Pequeno aumento.)

A15.17 Organização do intestino delgado. A característica mais evidente do intestino delgado está presente na sua **camada mucosa**: são as **vilosidades intestinais**, prolongamentos da mucosa que se projetam para o lúmen do intestino. Elas partem de um plano (*linha tracejada*), onde se localizam as aberturas de inúmeras glândulas tubulosas. Essas glândulas são geralmente simples, denominadas **criptas intestinais** (*pontas de seta*). Veja também a figura A4.10. A camada mucosa tem uma **muscular da mucosa** (*seta*) composta de músculo liso e que se situa no limite com a **camada submucosa**. Mais externamente se localiza a **camada muscular** formada por duas subcamadas de músculo liso. A camada muscular é revestida por uma serosa, o peritônio, não visível neste aumento. (Esta imagem foi modificada por meio de *software* apropriado e partes foram deletadas para melhorar a visibilidade de alguns de seus componentes. HE. Pequeno aumento.)

A15.18 Vilosidade do intestino delgado. O epitélio que reveste o intestino é do tipo **simples colunar** e contém **células caliciformes** (*pontas de seta*) dispersas entre as células de revestimento, denominadas **células absortivas**, que são a maioria. Veja células caliciformes também na Figura A4.9. Este mesmo epitélio reveste também as criptas intestinais. O epitélio repousa sobre uma camada de tecido conjuntivo frouxo, a **lâmina própria**. Feixes de **fibras musculares lisas** (*setas*) conectadas à muscular da mucosa se projetam pelo interior das vilosidades. (HE. Médio aumento.)

A15.19 Vilosidades do intestino delgado. Frequentemente se observa nas vilosidades um **vaso linfático** (L) pelo qual material absorvido do lúmen intestinal é levado ao sistema circulatório. Veja estes linfáticos também na Figura A15.17. As *setas* indicam feixes de **músculo liso**. (HE. Médio aumento.)

A15.20 Células M. Estas células do revestimento epitelial do intestino delgado (*pontas de seta*) contém moléculas e partículas que são expostas a células do sistema imune. As *setas* indicam **células caliciformes** de um trecho de revestimento regular do intestino. (HE. Grande aumento.)

A15.21 Plexos nervosos do intestino. O tubo digestivo tem dois sistemas de plexos nervosos em suas paredes, constituídos por corpos celulares de neurônios do sistema parassimpático e por fibras nervosas. **A. Gânglio do plexo submucoso** situado no tecido conjuntivo da camada submucosa (*setas*). **B. Gânglio do plexo mioentérico** (*pontas de seta*), situado entre as duas subcamadas de músculo da camada muscular, vistas em corte transversal (TR) e longitudinal (Long). (HE. Médio aumento.)

A15.22 Organização do duodeno. O duodeno tem um arranjo de tecidos um pouco diferente do jejuno e do íleo. A maior diferença se deve à presença de **glândulas duodenais situadas na camada submucosa**, portanto externamente à muscular da mucosa. (HE. Pequeno aumento.)

A15.23 Duodeno. Detalhe das **glândulas duodenais,** glândulas mucosas situadas abaixo da muscular da mucosa (*ponta de seta*). A região final das criptas intestinais (adjacente à muscular da mucosa) é local onde são sempre encontradas células epiteliais da cripta em divisão mitótica (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A15.24 Organização do intestino grosso. A mucosa do intestino grosso não tem vilosidades e sua superfície é, portanto, plana. Tem inúmeras **criptas intestinais** que são glândulas tubulosas simples que atravessam toda a espessura da camada mucosa. Sua camada muscular é dividida em duas subcamadas. A camada serosa (peritônio) não é visível neste aumento. (HE. Pequeno aumento.)

A15.25 Intestino grosso. Detalhe da mucosa do intestino grosso com as **criptas intestinais**. Essas glândulas tubulosas simples, assim como o epitélio superficial, são formadas por células absortivas e por um grande número de **células caliciformes** (*pontas de seta*). A **lâmina própria** é o tecido conjuntivo frouxo que suporta o epitélio superficial e das glândulas. A **muscular da mucosa** (*seta*) é o limite da mucosa com a submucosa. (HE. Médio aumento.)

A15.26 Apêndice cecal. O apêndice é uma curta e delgada extensão do intestino grosso na região do ceco. Sua estrutura é a mesma do intestino grosso – camada mucosa (Mu), submucosa (Sm), muscular (Ms) e serosa (não visível em pequeno aumento). A camada mucosa contém **criptas intestinais** (*ponta de seta*). A característica mais evidente do apêndice é a exustência de inúmeros **folículos linfoides** na sua mucosa (*setas*). (HE. Pequeno aumento.)

A15.27 Apêndice cecal. Detalhe da sua mucosa evidenciando as **criptas intestinais** e parte de um **folículo linfoide**. (HE. Médio aumento.)

A16.1 Glândula parótida. A glândula salivar parótida é uma glândula formada por milhares de unidades secretoras do tipo **ácino seroso** (*setas*). Nessa figura os ácinos estão um pouco separados devido a defeito na preparação do material, porém é comum que apareçam muito próximos entre si, dificultando o diagnóstico da parótida. Veja ácinos serosos da parótida também na Figura A4.11. Há um pequeno ducto excretor do tipo **intercalar** (*ponta de seta longa*) e um ducto excretor **estriado** (*ponta de seta curta*) reconhecível pela estriação na porção basal de suas células. (HE. Médio aumento.)

A16.2 Glândula sublingual. É predominantemente mucosa, formada por **túbulos mucosos** (*setas*) de tamanhos e formas variados. Veja também túbulos mucosos na Figura A4.12. As *pontas de seta* indicam componentes do sistema de **ductos excretores intralobulares**, isto é, situados no interior dos lóbulos da glândula. (HE. Médio aumento.)

A16.3 Glândula sublingual. Todas as glândulas salivares maiores estão organizadas em **lóbulos** separados por tecido conjuntivo. Nesta imagem de glândula submandibular estão presentes partes de dois lóbulos contendo inúmeros de **túbulos mucosos** (*setas*). O tecido conjuntivo situado entre os lóbulos é percorrido por **ductos excretores interlobulares** ou **extralobulares** de dimensões grandes, resultantes da fusão de ductos intralobulares menores situados no interior dos lóbulos. (HE. Médio aumento.)

A16.4 Glândula sublingual. Além da grande população de células secretoras mucosas que formam os túbulos mucosos, esta glândula tem **células serosas**, de coloração citoplasmática mais intensa e cujos núcleos são arredondados, ao contrário do núcleo das células mucosas que são achatados. Essas células serosas se organizam em pequenos grupos situados nas extremidades de túbulos mucosos e frequentemente têm a forma de meia lua, sendo por esta razão denominados **crescentes serosos** (*pontas de seta*). Há um pequeno **ducto estriado** (*seta*) caracterizado pela estriação na porção basal de suas células. (HE. Médio aumento.)

A16.5 Glândula submandibular. Esta glândula é predominantemente formada por **células secretoras serosas** e por uma população menor de **células mucosas** organizadas em túbulos (Mu). As células serosas se organizam em **ácinos** (*setas*) ou em **crescentes serosos** associados a túbulos mucosos (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A16.6 Pâncreas. O pâncreas é uma glândula formada por **ácinos serosos** e caracteristicamente contém inúmeros grupos de células menos coradas, as **ilhotas de Langerhans** (*setas*). Veja ácinos pancreáticos nas Figuras A2.3, A2.4 e A4.11. (HE. Pequeno aumento.)

A16.7 Pâncreas. Uma importante característica morfológica do pâncreas é a presença de células de ductos no interior do lúmen dos ácinos. Essas células, com núcleos elípticos, são denominadas **células centroacinosas** (*setas*). (HE. Grande aumento.)

A16.8 Fígado. Os **hepatócitos** são as células que constituem a maior população celular do fígado. Os hepatócitos se organizam em **cordões ou placas**, deixando entre si espaços que são ocupados por **sinusoides sanguíneos**. Veja também hepatócitos na Figura A1.1. Os sinusoides são revestidos por **células endoteliais** (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A16.9 Fígado. As **veias centrolobulares** se situam no centro dos lóbulos hepáticos e recebem sangue diretamente dos **sinusoides** adjacentes (*pontas de seta*). Os hepatócitos desta imagem estão preenchidos por glicogênio, razão pela qual sua coloração é menos intensa. Observe **hepatócitos binucleados** (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A16.10 Fígado. Os **espaços porta** são constituídos por um **ramo da veia porta**, um **ramo da artéria hepática**, um componente do sistema de **ductos biliares** e um **vaso linfático** (não mostrado nesta imagem). (HE. Médio aumento.)

A16.11 Vesícula biliar. Tem uma **mucosa** pregueada revestida por **epitélio simples colunar** (*seta*) que repousa sobre uma **lâmina própria** de tecido conjuntivo frouxo (*ponta de seta*). Veja também este epitélio na Figura A4.3. Segue-se uma camada de **músculo liso** envolvida por uma camada de **tecido conjuntivo** próprio da vesícula. Este tecido conjuntivo pode ser revestido por um folheto de peritônio ou, como no caso da figura, continua-se com tecido conjuntivo que prende a vesícula à superfície do fígado. (HE. Médio aumento.)

A17.1 Traqueia (vista em secção transversal). É formada por uma **mucosa** constituída de epitélio (*ponta de seta*) e lâmina própria, uma peça de **cartilagem hialina** em forma de C e **músculo liso** (*seta*) que se prende às extremidades da cartilagem, na face dorsal da traqueia. (HE. Pequeno aumento.)

A17.2 Traqueia. Trecho da porção dorsal da parede da traqueia. A superfície interna é revestida por um **epitélio pseudoestratificado cilíndrico** ciliado (*ponta de seta*), também denominado epitélio respiratório, apoiado sobre uma **lâmina basal** de tecido conjuntivo. A *seta* indica feixe de **músculo liso** que se insere em vários pontos da cartilagem. (HE. Médio aumento.)

A17.3 Pulmão. A maior parte do volume do pulmão é ocupada pelos **alvéolos pulmonares**, pequenos espaços contendo ar e que aparecem vazios na imagem. (HE. Pequeno aumento.)

A17.4 Pulmão. Os alvéolos são separados entre si por delgadas paredes denominadas **septos alveolares** ou **septos interalveolares** (*pontas de seta*). (HE. Pequeno aumento.)

A17.5 Pulmão. A maioria dos alvéolos (A) se abre em espaços denominados **sacos alveolares**. Quando se observa secções de pulmão, nota-se que muitos alvéolos parecem ser fechados, sem nenhuma abertura (*). Isso se deve à maneira como foram seccionados, pois todos os alvéolos se comunicam com: sacos alveolares, ductos alveolares ou bronquíolos respiratórios. (HE. Pequeno aumento.)

A17.6 Pulmão. Os **septos alveolares** ou **septos interalveolares** são as delgadas paredes dos alvéolos e através delas são realizadas as trocas respiratórias entre o ar dos alvéolos e os gases dissolvidos no sangue. Os septos são revestidos por células pavimentosas com núcleos alongados e escuros denominadas **pneumócitos tipo I** (*pontas de seta*) e em menor número por células secretoras arredondadas e de citoplasma claro denominadas **pneumócitos tipo II** (*setas*). Há ainda nos septos alveolares muitos **capilares sanguíneos** e uma pequena quantidade de tecido conjuntivo rico em macrófagos e fibras elásticas. (HE. Grande aumento.)

A17.7 Septos alveolares. Macrófagos constituem um tipo celular habitualmente presente nos septos alveolares. Fagocitam partículas inaladas e por esta razão podem ser facilmente reconhecidos (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A17.8 Fibras elásticas. Há uma grande quantidade de fibras elásticas no tecido pulmonar (*setas*), presentes nas paredes dos componentes do sistema condutor e nos septos alveolares. (Weigert. Médio aumento.)

A17.9 Pulmão (brônquio intrapulmonar). Os brônquios têm uma **mucosa** formada de epitélio e lâmina própria. Uma camada contínua de **músculo liso** circunda a mucosa. Na parede estão ainda presentes peças de **cartilagem hialina** e **glândulas**. (HE. Pequeno aumento.)

A17.10 Pulmão (brônquio intrapulmonar). Detalhes da parede dos brônquios: **epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado com células caliciformes**, também denominado **epitélio respiratório**; feixes de **músculo liso**; **glândulas serosas**; várias peças de **cartilagem hialina**. O detalhe mostra epitélio respiratório com cílios (*ponta de seta*) e célula caliciforme (*seta*). (HE. Médio/grande aumento.)

A17.11 Pulmão (bronquíolo). Os bronquíolos resultam da ramificação de pequenos brônquios intrapulmonares. A parede dos bronquíolos é mais simples que a dos brônquios: não têm cartilagem nem glândulas. O epitélio se torna **simples cúbico** (*ponta de seta*) e é envolvido por uma camada contínua de **músculo liso** (*seta*). (HE. Médio/grande aumento.)

A17.12 Pulmão (bronquíolo respiratório). Os bronquíolos se ramificam e diminuem seu calibre, e, a partir de certo ponto, começam a aparecer perfurações em suas paredes (*setas*) que se comunicam com alvéolos. Esses componentes do pulmão são denominados **bronquíolos respiratórios** (Br). São formados de **epitélio simples cuboide** (*ponta de seta curta*), uma **lâmina própria** muito delgada e de **músculo liso** (*ponta de seta longa*). (HE. Médio/grande aumento.)

A17.13 Pulmão (ducto alveolar). À medida que aumenta a quantidade de perfurações das paredes dos bronquíolos respiratórios (**A**) a parede dos condutos fica reduzida a botões formados de epitélio e músculo liso, estrutura denominada **ducto alveolar** (**B**). (HE. Pequeno aumento.)

A17.14 Pulmão (ducto alveolar). A. Ducto alveolar; esses ductos se comunicam com alvéolos (*) ou com sacos alveolares. **B.** Detalhe da estrutura dos botões que formam a parede desses ductos formados por epitélio simples cuboide (*pontas de seta*) e músculo liso (*setas*). (HE. Médio/grande aumento.)

A17.15 Pulmão (pleura). O revestimento externo do pulmão é o folheto visceral da **pleura**, formada por um mesotélio (*pontas de seta*) e uma delgada quantidade de tecido conjuntivo.

A18.1 Pele. A **pele fina**, mostrada na figura, predomina sobre o segundo tipo de pele denominada pele espessa. Em ambos os tipos a **epiderme** é constituída de **epitélio estratificado pavimentoso cornificado**, porém a epiderme e a camada córnea são menos espessas na pele fina. Além disso, as diversas camadas da epiderme nem sempre estão todas presentes na pele fina. A epiderme repousa sobre a **derme** formada por tecido conjuntivo que frequentemente envia expansões para o interior da epiderme: as **papilas dérmicas**. (HE. Médio aumento.)

A18.2 Pele. A **pele espessa** é encontrada em regiões de maior atrito (palma das mãos, planta dos pés, cotovelos e joelhos). Caracteriza-se por ter uma **camada córnea muito espessa** e várias camadas na epiderme. A quantidade de **papilas dérmicas** é maior que na pele fina. (HE. Médio aumento.)

A18.3 Pele. Na **pele espessa** a epiderme é mais espessa e apresenta várias camadas, de limites não muito precisos. Veja também a Figura A4.6. (HE. Grande aumento.)

A18.4 Pele. Há uma série de estruturas ("anexos da pele") na derme. A quantidade e o tipo de anexos variam em função da espessura da pele e de sua localização no corpo. (HE. Pequeno aumento.)

A18.5 Pele – glândula sebácea. A maneira de secreção das glândulas sebáceas é denominada **holócrina**, porque as células das glândulas se transformam em sua secreção. Na extremidade da porção mais distal da glândula as células estão continuadamente se dividindo e em seguida migram lentamente para a porção proximal, onde morrem e se transformam em secreção. A secreção sai por um curto ducto excretor (não mostrado na figura) e geralmente deságua junto aos folículos pilosos. (HE. Médio aumento.)

A18.6 Pele (glândula sudorípara). É uma **glândula tubulosa simples enovelada**. As células da **porção secretora** do túbulo são menos coradas e mais altas que as células da **porção condutora** que são mais coradas e mais baixas. (HE. Médio aumento.)

A18.7 Pele (couro cabeludo). Caracteriza-se pela presença de inúmeros **folículos pilosos** (*setas*). (HE. Pequeno aumento.)

A18.8 Pele. Com certa frequência são encontrados na derme receptores sensoriais de pressão denominados **corpúsculos de Vater-Pacini** (*setas*). São encapsulados e formados por muitas lamelas que envolvem um delgado nervo amielínico presente no centro da estrutura. (HE. Pequeno aumento.)

A19.1 Rim (zona cortical). Uma secção da **zona cortical do rim** mostra **glomérulos** (*setas*) no meio de numerosos **túbulos renais**. (HE. Pequeno aumento.)

A19.2 Rim (zona cortical). Os túbulos contorcidos proximais (P) são formados por células altas e bem coradas, ao contrário das células dos túbulos contorcidos distais (D), cujas células são baixas e menos coradas. Junto aos glomérulos é possível observar com grande frequência um túbulo contorcido distal que apresenta um aglomerado de núcleos, constituindo a mácula densa (MD). Os ductos coletores (C) são menos calibrosos e suas células são claras com limites bem marcados; a superfície da célula voltada para o lúmen do ducto é frequentemente convexa. (HE. Médio aumento.)

A19.3 Rim (zona cortical). Túbulos contorcidos proximais (P), túbulos contorcidos distais (D) e ductos coletores. (HE. Médio aumento.)

A19.4 Rim (zona medular). Na imagem observam-se ductos coletores (C), porções finas da alça de Henle (H) e capilares sanguíneos (S). (HE. Médio aumento.)

A19.5 **Rim**. Os **raios medulares** são conjuntos de túbulos encontrados na zona cortical. (HE. Médio aumento.)

A19.6 **Ureter**. É um tubo revestido por **epitélio de transição** (Ep) apoiado sobre uma **lâmina própria** (LP) e envolvido por várias camadas de **fibras musculares lisas**. Veja uma imagem em maior aumento do epitélio na Figura A4.7. (HE. Pequeno aumento.)

A19.7 **Bexiga**. É revestida internamente por um **epitélio de transição** suportado por uma espessa **lâmina própria** e externamente há várias camadas de **tecido muscular liso** organizado em feixes de diferentes calibres. (HE. Pequeno aumento.)

A20.1 **Hipófise** (*pars distalis*). A *pars distalis* da adeno-hipófise é uma **glândula endócrina cordonal** – as barras indicam cordões de células. Dentre as células da *pars distalis*, as **acidófilas** (*pontas de seta*) são as mais destacadas por colorações rotineiras. Grande quantidade de **capilares sanguíneos** (C) está entre os cordões celulares. (HE. Médio aumento.)

A20.2 Adrenal. A camada cortical da adrenal é uma glândula endócrina cordonal constituída por células organizadas de diferentes maneiras: em arranjos em forma de arco na **zona glomerulosa**, em cordões paralelos na **zona fasciculada** e em redes na **zona reticulada**. Os espaços claros entre os cordões celulares são vasos sanguíneos. A glândula é recoberta por uma **cápsula** de tecido conjuntivo. (HE. Pequeno aumento.)

A20.3 Adrenal. A **camada medular** está localizada no interior da adrenal e é envolvida pela **zona reticular** da camada cortical. A camada medular é uma glândula endócrina cordonal muito irrigada por capilares sanguíneos (C) e vênulas. (HE. Médio aumento.)

A20.4 Ilhota de Langerhans. É formada por vários tipos de células, não identificáveis por colorações rotineiras. Organizam-se em **cordões** separados por **capilares sanguíneos** (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A20.5 Tireoide e paratireoide. A tireoide é formada por milhares de pequenas esferas chamadas **folículos tiroidianos** (*pontas de seta*). As **paratireoides** estão incrustadas na tireoide. Em pequeno aumento podem parecer a um observador desavisado que se tratam de componentes de um órgão linfoide. (HE. Pequeno aumento.)

A20.6 Tireoide. Os folículos são revestidos por **epitélio simples** cúbico ou colunar (*pontas de seta*) e no seu interior são armazenados os hormônios na forma de um material denominado **coloide** (C). A segunda população endócrina da tireoide é constituída pelas **células parafoliculares** (**P**), maiores, mais claras e situadas entre os folículos. (HE. Médio aumento.)

A20.7 Paratireoide. É formada por cordões celulares (*indicados pelas barras transversais*). (HE. Médio aumento.)

A21.1 Testículo. É formado por centenas de **túbulos seminíferos** e pelo **tecido intersticial**, o qual ocupa os espaços entre os túbulos. Todo o conjunto é envolvido por uma cápsula de tecido conjuntivo denso modelado, a **túnica albugínea**. (HE. Pequeno aumento.)

A21.2 Testículo. A parede dos túbulos seminíferos é formada por camadas de células que formam o **epitélio germinativo**. Neste epitélio são observadas células envolvidas na produção de espermatozoides: as **células de Sertoli** – células de suporte não pertencentes à linhagem espermatogênica, **espermatogônias** (gonias), **espermatócitos primários** (citos I), **espermátides** em diversos estágios de maturação. Em torno dos túbulos seminíferos há **células mioides**. As **células intersticiais** se situam externamente aos túbulos seminíferos. (HE. Médio aumento.)

A21.3 Epidídimo. O epidídimo é formado por um longo tubo enovelado (**ducto epididimário**) que é visto seccionado inúmeras vezes. Em torno do ducto há **tecido muscular liso** e **tecido conjuntivo**. A parede do ducto epididimário é um **epitélio pseudoestratificado colunar** cujas células emitem longos **estereocílios** (ver também a Figura A4.8B). (HE. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

A21.4 Vesícula seminal. Esta glândula é formada por um ducto muito tortuoso que em cortes é visto seccionado várias vezes. (HE. Pequeno aumento.)

A21.5 Vesícula seminal. A mucosa da vesícula seminal é muito pregueada e é revestida por um **epitélio simples cúbico** ou **colunar baixo**. Em torno da mucosa há **tecido muscular liso**. (HE. Médio aumento.)

A21.6 Próstata. Esta glândula é formada por vários grupos de pequenas **glândulas alveolares**. A próstata se situa em torno de um trecho da uretra denominado **uretra prostática**. (HE. Pequeno aumento.)

A21.7 Próstata. O epitélio secretor das glândulas que constituem a próstata é do tipo **simples cuboide** ou **colunar baixo** (*ponta de seta*). (HE. Médio aumento.)

A22.1 Ovário. O ovário é formado por duas regiões: a externa, **cortical**, contém os folículos ovarianos, e a interna, **medular**, formada de tecido conjuntivo muito vascularizado. Na porção mais superficial da cortical estão acumulados os **folículos primordiais** (*ponta de seta*). Os **folículos em desenvolvimento**, como o grande folículo mostrado na figura, localizam-se mais internamente na cortical. (HE. Pequeno aumento.)

A22.2 Ovário. O ovário é revestido por um **epitélio simples cúbico** (*ponta de seta*) apoiado sobre uma espessa camada de tecido conjuntivo, a **túnica albugínea**. Abaixo dessa túnica se localizam grandes aglomerados de **folículos primordiais**. Cada um desses folículos é formado pelo **ovócito** e por uma camada de células achatadas, as **células foliculares** (CF). (HE. Grande aumento.)

A22.3 Ovário. Nos **folículos primários** as células foliculares são cúbicas e formam uma única camada em torno dos ovócitos. Forma-se uma camada não celular entre as células foliculares e o ovócito, a **zona pelúcida**. (HE. Grande aumento.)

A22.4 Ovário. À medida que os folículos se desenvolvem, as células foliculares proliferam e se dispõem em várias camadas formando a camada de **células da granulosa**. Essas células revestem uma cavidade existente no folículo, o **antro folicular**. Parte das células da granulosa envolve o ovócito constituindo a ***corona radiata*** e parte constitui um apoio onde se prende o ovócito (o *cumulus oophorus*). A organização do **estroma ovariano** (o tecido conjuntivo ovariano) é bastante característica, pois suas células frequentemente se arranjam, formando pequenos redemoinhos. Em torno dos folículos em crescimento, as células do estroma se diferenciam, constituindo a **teca folicular**. Na porção inferior da figura há um grande folículo, do qual se observa o antro folicular e a camada de células da granulosa. (HE. Médio aumento.)

A22.5 Ovário. A **teca folicular**, que se forma ao redor dos folículos em crescimento, é formada por uma camada interna de células poligonais (a **teca interna**) e por uma camada externa de células alongadas (a **teca externa**). (HE. Médio aumento.)

A22.6 Ovário. A maior parte dos folículos ovarianos degenera, processo que pode ocorrer em qualquer etapa de seu desenvolvimento. Os folículos em degeneração são chamados de **folículos atrésicos**. O folículo atrésico da porção superior da figura está nas fases iniciais de seu desenvolvimento. O seu ovócito está retraído e o citoplasma, vacuolizado. No outro folículo atrésico as células da granulosa estão desorganizadas e está ocorrendo um processo de cicatrização caracterizado pela presença de fibroblastos na camada granulosa. (HE. Pequeno aumento.)

A22.7 Ovário. Porção pequena de um **corpo lúteo** com suas **células granuloso-luteínicas** que são a maioria e células menores e menos frequentes, as **células teca-luteínicas**. (HE. Médio aumento.)

A22.8 Ovário. Os corpos lúteos, após sofrerem involução, são invadidos por macrófagos e fibroblastos e resultam em uma cicatriz denominada *corpo albicans*. (HE. Pequeno aumento.)

A22.9 Tuba uterina. A mucosa da tuba uterina tem muitas pregas (*pontas de seta*) que contêm um eixo de sustentação formado pela lâmina própria. (HE. Pequeno aumento.)

A22.10 Tuba uterina. O epitélio que reveste internamente a tuba é um **epitélio simples colunar** formado por células com cílios (*pontas de seta*) e células não ciliadas. (HE. Grande aumento.)

A22.11 Glândula mamária. A glândula mamária em atividade é formada de **ductos excretores** e unidades secretoras em forma de **alvéolos** de lúmen dilatado e forma irregular. (HE. Pequeno aumento.)

A22.12 Glândula mamária. O epitélio secretor é um **epitélio simples cúbico** e torna possível observar grandes vesículas no polo apical das células (*pontas de seta*), características do tipo de secreção apócrina desta glândula. (HE. Grande aumento.)

A23.1 Epitélio olfatório. É um tipo especial de epitélio pseudoestratificado que reveste parte da cavidade nasal. Contém células de suporte, células basais e células olfatórias, as quais são neurônios bipolares. (HE. Médio aumento.)

A23.2 Retina. É formada por várias camadas, entre as quais se destaca a camada de **cones e bastonetes**, que são as células fotossensíveis. (HE. Grande aumento.)

Índice Alfabético

D

E

F

N

O

U

V

X

Z